Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Funktionstests des retikuloendothelialen Systems mit Hilfe des Lipofundin-Clearance-Tests unter Gabe kolloidaler Volumenersatzmittel bei Freiwilligen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HARTMUT WERLE
aus Herrenberg

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0077

Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Funktionstests des retikuloendothelialen Systems mit Hilfe des Lipofundin-Clearance-Tests unter Gabe kolloidaler Volumenersatzmittel bei Freiwilligen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
HARTMUT WERLE
aus Herrenberg

1986

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. W. Neugebauer

---

gedruckt 1986 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Gliederung

		Seite:
1.	**Einleitung**	1
2.	**Fragestellung**	5
3.	**Material und Methodik**	6
3.1.	Auswahl der Testpersonen	
3.2.	Material	
3.3.	Methode	
3.3.1.	Allgemeine Gesichtspunkte	
3.3.2.	HÄS im Versuch	
3.3.3.	OPG im Versuch	
4.	**Ergebnisse**	13
4.1.	Lipofundin-Clearance nach HÄS-Infusion	
4.2.	Lipofundin-Clearance nach OPG-Infusion	
4.3.	Weitere statistische Vergleiche zu HÄS und OPG	
5.	**Diskussion**	18
5.1.	Elimination und Kathabolismus von Polysacchariden	
5.2.	" " " " Gelatinelösungen	
5.3.	Elimination und Speicherung von HÄS	
5.4.	" " " " Gelatine-Plasmaexpander	
5.5.	Histologische Untersuchungen unter Einfluß von HÄS	
5.6.	" " " " " Gelatine-lösungen	
5.7.	RES: Morphologie, Begriff und Funktion	
5.8.	RES-Funktion unter Einfluß von HÄS und OPG	
6.	**Kritik der Methode - Schlüsse**	62
7.	**Zusammenfassung**	70
8.	**Literaturverzeichnis**	72
9.	**Anhang**	89
	Abkürzungen	91

1. Einleitung

Vor über 40 Jahren injizierte T. Terashima Kaninchen Stärke und Glykogen. Die Ergebnisse erbrachten für diese Polysaccharide kurze Halbwertszeiten im Blut der Tiere (144). 1950 erhielten Kesler und Hjermstad das Patent für die Herstellung von Hydroxyäthylstärke, und 1947 veröffentlichte Wiedersheim aus Freiburg eine Arbeit über die Wirkung von Oxyäthylstärke bei Katzen und Kaninchen (155). Bis zur endgültigen klinischen Gebrauchsfähigkeit des neuen Plasmaersatzstoffes Hydroxyäthylstärke (HÄS) aber verging noch viel Zeit, und bis heute ist man bemüht, genaue Analysen über Wirkungen und Nebenwirkungen, über Beeinflussung der histologischen Strukturen, sowie Funktion bestimmter Organe und Organsysteme durch diese Substanz zu erstellen.

Eines dieser Organsysteme ist das retikuloendotheliale System (RES). Aschoff bezeichnete 1924 das RES als ein System ortsständiger, in funktionellem und anantomischem Zusammenhang stehender Makrophagen (3). Dieses sogenannte "zweite Parenchym" nimmt mit seinen Zellen einen bedeutungsvollen Platz in der unspezifischen Abwehr körperfremder Materialien ein (43). Wird der Organismus mit Fremdstoffen überschwemmt, so werden diese in den Zellen des retikuloendothelialen Systems im engeren Sinne, sowie in den Endothelien der Blut- und Lymphkapillaren und in den Endothelzellen parenchymatöser Organe aufgenommen. Alle diese Zellen, die zur Phagocytose befähigt sind, stellen das RES im weiteren Sinne dar (40) und werden deshalb auch als retikulohistiocytäres System bezeichnet.

Phagocytose, Entgiftung und der erste Schritt zur Immunantwort werden heute als eine Funktionseinheit des RES aufgefaßt, welche von einer großen Zahl innerer und äußerer Faktoren aktiviert oder gehemmt werden kann.

Viele Befunde aus tierexperimentellen Studien lassen daraus schließen, daß die Resistenz eines Organismus gegenüber verschiedenen Noxen als eine Funktion der Leistungsfähigkeit bzw. Aktivität des RES aufgefaßt werden kann (127).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob bestimmte körperfremde Stoffe, wie makromolekulare Plasmaersatzstoffe von der Art der Hydroxyäthylstärke (Plasmasteril (R)) oder der Oxypolygelatine (Gelifundol (R)) Änderungen der funktionellen Aktivität dieses hochspezialisierten Organsystems bedingen können. Die beiden genannten Verbindungen sind große, kolloidale Plasmaexpander, welche teilweise durch das RES abgebaut und eliminiert werden.

Die Wirkung solcher Stoffe könnte nämlich, sofern sie zum Beispiel die Aktivität des RES steigerten, die unspezifische körperliche Abwehr des Organismus verbessern oder beschleunigen, was unter bestimmten Bedingungen wünschenswert sein kann. Ebensogut könnte eine Hemmung der Aktivität des RES einen umgekehrten Effekt bewirken und somit eine unerwünschte Nebenwirkung einer eventuell notwendigen Infusionstherapie mit den genannten Plasmaexpandern darstellen.

Die große Bedeutung der Phagocytose durch die Zellen des RES sei noch einmal exemplarisch an folgenden Punkten dargestellt:

1. Blockierung des RES durch Carbonpartikel zieht eine verzögerte Antikörperbildung nach sich und erhöht signifikant das Risiko einer ernsthaften oder letalen Infektion (160).

2. Die selektive Depression des RES bei Mäusen erhöht die Implantationswahrscheinlichkeit fremder Tumorzellen (26).

3. Eine Stimulation des RES kann Tumorwachstum verzögern und die Überlebenszeit verlängern (107).

Die Ergebnisse mehrerer Arbeiten über Hydroxyäthylstärke zeigen eine lange intravaskuläre Persistenz dieses Plasmaersatzstoffes.

So fanden unter anderem Boon et al. bei freiwilligen Versuchspersonen noch 17 Wochen nach HÄS-Infusionen mehr als 1 % des initialen HÄS-Spiegels im Blut (16). Sie schließen aus der langen Persistenz des Plasmaexpanders auf eine mögliche Akkumulation von HÄS im Gewebe nach wiederholten Infusionen. Eine Studie von Lindblad an Mäusen, Kaninchen und Hunden zeigt mit Hilfe histopathologischer Untersuchungen eine Ansammlung von HÄS bzw. seiner Abbauprodukte in verschiedenen Organen der Tiere, wie z. B. in der Leber und Niere (82). Er folgert aus seinen Tests, daß die Leber der Tiere "schwer und irreparabel" geschädigt wird.

Die Tatsache, daß bis heute praktisch keine Angaben über die funktionellen Auswirkungen dieser morphologischen Beobachtungen vorliegen, war uns Anlaß, die funktionelle Aktivität des RES beim Menschen unter dem Einfluß von HÄS bzw. OPG zu untersuchen. Zur Bewältigung der Aufgaben des RES spielt die Fähigkeit der Zellen zur Phagocytose eine zentrale Rolle.

Um die Phagocytoseaktivität zu bestimmen, haben 1953 Biozzi, Benacerraf und Halpern (12, 14) den Carbon-Clearance-Test eingeführt, der inzwischen tierexperimentell zu einer standardisierten Methode geworden ist. Da die Kohlepartikel jedoch zeitlebens besonders in der Leber und Milz gespeichert werden, ist der Carbon-Clearance-Test zur Anwendung beim Menschen ungeeignet.

Die Phagocytoseaktivität beim Menschen kann man mit Hilfe einer Suspension aggregierter und mit radioaktivem Jod markierter Albuminpartikel bestimmen (58). Allerdings muß man wegen der Radioaktivität mit kleinsten Mengen arbeiten und benötigt zur Auswertung ein Isotopenlabor.

Eine zweite Methode macht sich zunutze, daß sich künstliche Fettemulsionen durch ihre andersgeartete Oberflächenspannung von Chylomikronen unterscheiden und dadurch vom Organismus als körperfremdes Material erkannt werden können. Somit werden diese Fettemulsionen durch die Zellen des RES phagocytiert und eliminiert (49, 151). Die Verwendung solcher Fettemulsionen zur Bestimmung der Phagocytoseaktivität des RES beim Menschen wurde schon 1925 von Saxl und Donath (127) vorgeschlagen. 1964 wurde von Diluzio und Riggi die Entwicklung und Erprobung einer Emulsion aus Kieferdistelöl beschrieben (27), welche nahezu ausschließlich vom RES phagocytiert wurde und sich dabei fast gleichartig verhielt, wie die klassische Kohlepartikelsuspension (12).

Als das uns am besten geeignet erscheinende Verfahren wählten wir den Lipofundin-Clearance-Test, wie er von G. Lemperle und M. Reichelt (78) beschrieben wurde.

Im Vordergrund stehen dabei wesentliche Vorteile dieses Verfahrens:

1. Derartige Fettemulsionen sind zur parenteralen Ernährung klinisch gebräuchlich und werden gut vertragen.
2. Die photometrische Bestimmung der Fettröpfchenkonzentration im Serum ist technisch einfach.
3. Für die Probanten entfällt das Risiko einer Isotopenbelastung.

2. Fragestellung

Die Frage nach dem Einfluß makromolekularer Plasmaersatzstoffe auf die Funktion des retikuloendothelialen Systems bildete die Grundlage für die vorliegende Arbeit. Es sollte geprüft werden, ob und in welchem Maße die Infusion von Hydroxyäthylstärke (Plasmasteril (R)) und Oxypolygelatine (Gelifundol (R)) eine Änderung der Phagocytoseaktivität des RES bei gesunden Menschen bewirkt.

3. Material und Methodik

3.1. Auswahl der Testpersonen

Für den vorliegenden Versuchsablauf wurden zehn freiwillige Probanten ausgewählt, bei denen nach einer allgemeinen Anamneseerhebung und einer grob orientierenden klinischen Untersuchung, soweit abklärbar, keine pathologischen Befunde aufgefallen waren. Besondere Beachtung wurde dem Teil der allergologischen Anamnese geschenkt. Personen mit leichteren allergischen Erkrankungen, wie Heuschnupfen oder Hautunverträglichkeitsreaktionen usw. wurden nicht in das Probantenkollektiv aufgenommen. Ausgeschlossen wurden ferner Personen mit leichteren Allgemeinerkrankungen, die zum Formenkreis der Erkältungs- und Infektionskrankheiten gezählt werden. Das Alter der Versuchspersonen schwankte zwischen 22 und 35 Jahren; das durchschnittliche Körpergewicht betrug ca. 69 kg. Schließlich wurde gefordert, daß sämtliche Teilnehmer bei Testbeginn nüchtern waren, d.h. eine mindestens 12-stündige Nahrungs- und Alkoholkarenz eingehalten hatten.

3.2. Material

3.2.1. Hydroxyäthylstärke

Verwendung fand eine 6 %ige Lösung von Hydroxyäthylstärke in isotonischer Natriumchloridlösung (Plasmasteril (R))
1 Liter dieser Infusionslösung enthielt:

60,00 g	O-(2-Hydroxy-äthyl)-amylopectin-Hydrolysat (HÄS) mit einem Substitutionsgrad von 0,7. Das mittlere Molekulargewicht Mw betrug 450 000, wobei 90 % der Polimereinheiten in einem Bereich von 10 000 bis 1 000 000 fallen.
9,00 g	Natriumchlorid (Na^+:154 mval, Cl^-:154 mval)
0,005 g	Natriumhydroxied zur Einstellung des pH auf 5-7
ad 1000 ml	Aqua pro injectione

3.2.2. Oxypolygelatine

1000 ml der 5,5 %igen Oxypolygelatinelösung (Gelifundol (R)) setzten sich zusammen aus:

55,00 g Oxypolygelatine
5,84 g Natriumchlorid
0,07 g Calciumchlorid
0,19 g Äthylendiamintetraessigsäure (Dinatriumsalz)
12,60 g Sorbit

pH ca. 7,0; relative Viskosität 1,8 - 2,1; mittleres Molekulargewicht 30 000; onkot. Druck 35 Torr = 475 mm H_2O.

3.2.3. Lipofundin S - 20

Lipofundin S - 20, eine Fettemulsion aus Sojabohnenöl und dem natürlichen Emulgator Sojaphosphatid.

1000 ml enthalten:

200 g Sojaölfract.
15 g Sojaphosphatidfract.
50 g Xylit
aqua pro injectione

3.2.4. Physiologische Kochsalzlösung

Zur Verdünnung der Proben wurde 0,9 % NaCl-Lösung verwandt.

3.2.5. Natriumcitratlösung

Zur Gerinnungshemmung der Blutproben: 3,2 %ige Natriumcitratlösung.

3.3. Methode

3.3.1. Allgemeine Gesichtspunkte

Die ausgeprägten Phagocytoseeigenschaften des RES bilden die Grundlage für die Lokalisations- und Funktionsdiagnostik mit kolloidalen Substanzen (80). Solche Kolloide dienen bisher zur funktionsdiagnostischen Untersuchung des RES. Sie erfolgt indirekt anhand von Clearanceuntersuchungen, wobei die Verschwinderate der Kolloide aus dem zirkulierenden Blut als Funktion der Phagocytoseaktivität des RES angesehen wird. Dadurch wird es möglich, eine quantitative Aussage über den Aktivitätszustand des RES zu machen. War man früher gezwungen, Schlüsse über die Funktion dieses Systems mehr oder weniger aus histologischen Untersuchungen zu ziehen (16,82,109,148), so ist man mit den Kolloid-Clearanceuntersuchungen einen nicht unbedeutenden Schritt in der Erfassung der Funktionstüchtigkeit des RES weitergekommen.

Wie schon eingangs erwähnt, erschien uns der Lipofundin-Clearance-Test dazu am besten geeignet. Die dabei pro Zeiteinheit phagocytierte Menge der Lipidtröpfchen ist der jeweiligen Serumkonzentration proportional. Deshalb entspricht der Clearanceverlauf einer Kinetik 1. Ordnung und damit einer Exponentialfunktion. Durch Bestimmung der Halbwertszeit wird die limitierende RES-Clearancerate bestimmt. Trägt man die einzelnen Extinktionswerte halblogarithmisch auf, so ergibt sich ein linearer Kurvenverlauf, aus dem die Halbwertszeit direkt ablesbar wird.

Aus den experimentellen und klinischen Untersuchungen von Lemperle (78,79) zeigt sich, daß der Lipofundin-Clearance-Test die von Benacerraf (6) postulierten sieben Eigenschaften einer aussagefähigen Testsubstanz für die Phagocytoseaktivität des RES besitzt. Die Voraussetzung dafür ist, daß die Partikel auch in hoher Konzentration nicht toxisch sind und

allein durch Phagocytose aus dem strömenden Blut eliminiert werden, daß sie weiterhin die Kapillarschranke nicht permeieren, ihre Partikelgröße homogen und stabil ist und sie sowohl im Blut als auch in den Zellen des RES bestimmt bzw. gemessen werden können.

Weiterhin wichtig ist, daß der limitierende Faktor der Clearancerate nicht in der Größe der Leberperfusion, sondern auch tatsächlich in der Phagocytosekapazität des RES zu sehen ist (78).

Die Untersuchungsergebnisse von S.J. Normann (105) zeigen, daß die Clearancerate für Partikel, die während einer einzigen Leberpassage nicht entfernt werden, sondern rezirkulieren, von der Leberdurchblutungsgröße statistisch unabhängig sind. Tatsächlich werden nämlich markierte Kolloide in einem zur Leberperfusion proportionalen Anteil aus dem Blut entfernt (28). In den meisten Untersuchungen jedoch, wie auch bei dem von uns angewandten Lipofundin-Clearance-Test, ist die injizierte Dosis der Testkolloide so groß, daß sie nicht bei einem einzigen Durchfluß durch die Leber eliminiert werden. Unter diesen Umständen wird ein gleichmäßiger Blutspiegel an Kolloiden erreicht, und die Clearanceraten können somit unabhängig von der Perfusionsrate der Leber sein. Trotzdem muß einschränkend gesagt werden, daß sich die Clearanceraten unter bestimmten Bedingungen, welche die Leberdurchblutung herabsetzen, verringern können. Solche Bedingungen sind z.B. im Schock (160) oder bei abdominalchirurgischen Eingriffen (6, 9) gegeben.

Ein weiterer Vorzug der von uns gewählten Methode liegt in der intraindividuellen Vergleichsmöglichkeit und der damit möglichen individuellen Verlaufskontrolle. Man findet bei gesunden Probanten Halbwertszeiten für die Clearance der Lipofundin-Partikel von durchschnittlich 5,0 +/- 1,2 Minuten. Halbwertszeiten von weniger als 3 Minuten weisen auf eine gesteigerte Aktivität des RES hin, wie sie unter anderem bei akuten

Infektionskrankheiten und Tumorwachstum beobachtet werden können. Halbwertszeiten über 7,5 Minuten können auf eine Reduktion der Phagocytoseaktivität hinweisen, was unter anderem bei Schock, Traumen, Urämie, Fettleber und Leberzirrhose, aber auch unter verschiedenen Narkoseverfahren (53) gefunden werden kann.

3.3.2. Hydroxyäthylstärke im Versuch

Jedem der zehn Testpersonen wurde innerhalb von 60 Minuten 10 ml/kg Körpergewicht der 6 %igen Hydroxyäthylstärkelösung infundiert. Zuvor wurde die Infusionslösung auf 35-37 ° C erwärmt, um den Organismus nicht einer zusätzlichen Belastung durch intravasale Abkühlung auszusetzen.
Vorher teilte man das Kollektiv in 2 Gruppen zu je 4 bzw. 6 Personen auf.
Bei 4 Probanten wurde unmittelbar vor und nach der HÄS-Infusion die Lipofundin-Clearance von Lipofundin S 20 % gemessen. Zwei bzw. fünf Stunden nach Infusionsende erfaßte man je eine weitere Lipofundin-Clearance. Bei der zweiten Testgruppe mit 6 Personen verzichtete man auf die Erfassung der Clearance 5 Stunden nach der Infusion, sodaß hier nur die Clearance-Tests unmittelbar vor und nach der HÄS-Infusion, sowie nach zweistündiger Pause post infusionem gemessen wurden.

Für die Lipofundin-Clearance verwendete man nach Lemperle und Reichelt (78) Lipofundin S 20 % 150 mg/kg Körpergewicht, was im Test 0,75 ml/kg der Lipofundinemulsion entsprach.

Innerhalb von 2 Minuten wurde die angegebene Dosis i.v. in eine Hautvene der Ellenbeuge injiziert und unmittelbar anschließend im Abstand von ebenfalls je 2 Minuten Blutproben von 1,6 ml Blut entnommen. Jede der insgesamt 6 Blutproben wurde durch 0,4 ml schon vorher aufgezogener 3,2 %iger Na-Citrat-Lösung ungerinnbar gemacht. Dreißig Sekunden vor jeder Abnahme wurde die Braunüle mit 2-3 ml physiologischer Kochsalzlösung angespült, um die jeweilige Probe, durch das sich noch von der vorherigen Entnahme in der Braunüle befindliche

Blut, nicht zu kontaminieren. Die Zeitintervalle hielt man genau nach der Stoppuhr ein; auch kleinere Abweichungen wurden genau erfaßt und später rechnerisch berücksichtigt.

Jede Probe wurde unmittelbar nach der Entnahme in 4 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung verdünnt und anschließend 2 Minuten lang bei 1000 g und 4° C zentrifugiert.

Zur Konservierung versetzte man den Überstand des Zentrifugats mit je 1 ml einer 25 %igen Ammoniak-Lösung und bewahrte die Proben bei 4° C auf. Am selben Tag erfolgte mit einer Lagerungsdauer von max. 8 Stunden die photometrische Messung der Lipofundinkonzentration in der Probe bei 580 nm gegen den Leerwert, welcher aus der unmittelbar vor der Lipofundininjektion gewonnenen und aus der wie oben beschrieben, behandelten Probe entnommen wurde.

Bei jeder Clearancemessung bestimmte man zur allgemeinen Kontrolle: Leucocyten, Erythrozyten, Hb-Konzentration, Hämatokrit, MCV, Hb_E und MCHC.

Alle Tests, sowie die HÄS-Infusion erfolgten am liegenden Probanten. In den Pausen zwischen den einzelnen Clearancebestimmungen wurde jedoch keine Ruhelage gefordert. Bis zum Versuchsende durfte keine Nahrungsaufnahme erfolgen.

3.3.3. OPG im Versuch

Eine Woche nach der Testreihe mit HÄS wurde am selben Probantenkollektiv mit einer Gelifundol S-Infusionslösung gearbeitet. Wieder benutzte man das Lipofundin S 20 % zur Clearancebestimmung. Für die Dosierung der 5,5 %igen Oxypolygelatine wählte man 10 ml/kg Körpergewicht. Der Versuchsablauf blieb in den wesentlichsten Punkten derselbe wie schon für die Hydroxyäthylstärke beschrieben (siehe dazu 3.3.2.). Verzichtet wurde lediglich auf die Clearancemessung 5 Stunden nach der Infusion. Wiederum bestimmte man die Lipofundin-Clearance

unmittelbar vor der Infusion mit Gelifundol. Damit erhielt man auch einen direkten Vergleich mit den Clearancewerten vor der HÄS-Infusion, die eine Woche zuvor bestimmt worden waren. Der Vergleich sollte aufzeigen, ob die, eine Woche nach Infusion intravasal verbliebene Restmenge an HÄS noch ausreicht, eventuell eine Veränderung der Lipofundin-Clearance zu bewirken.

Die Lipofundin-Clearance wurde als Halbwertszeit ($T_{1/2}$) für Lipofundin S 20% über eine lineare Regression ermittelt. Als Abszissen- bzw. Ordinatenwerte wurden die Zeit bzw. die gemessene Extinktion eingesetzt. Für die statistischen Vergleiche zog man die errechneten Halbwertszeiten für Lipofundin heran.

4. Ergebnisse

4.1. Lipofundin-Clearance nach HÄS

In diesem Abschnitt verglich man die Wertegruppen innerhalb der beiden Testreihen untereinander, d.h. man verglich die Lipofundin-Clearance vor der HÄS-Infusion (LP I) mit denjenigen unmittelbar danach (LP II), sowie nach 2 Stunden (LP III) (s. Abb. 1 und 2). Benutzt wurde dazu der Equal-Response-Test. Die Werte von LP IV (5 Stunden nach Infusionsende) wurden im Vergleich nicht berücksichtigt, da sie durch die geringe Anzahl von lediglich 4 Personen keine hinreichende Sicherheit bringen. Die graphische Auswertung von LP IV ergab ohnehin keine Tendenzen, die eine Änderung der Halbwertszeiten zu diesem Zeitpunkt hätte vermuten lassen können.

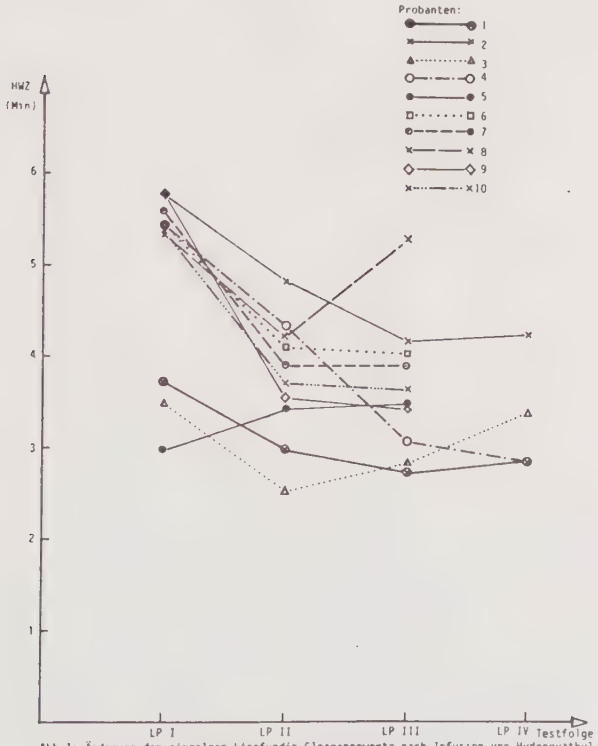

Abb.1: Änderung der einzelnen Lipofundin-Clearancewerte nach Infusion von Hydroxyathylstärke. LP I: Clearancewerte vor -, LP II: unmittelbar nach -, LP III: 2 Std. nach - und LP IV 5 Std. nach Infusion von HAS. HWZ: Halbwertszeit in Minuten.

Im Vergleich von LP I mit LP II ergab sich im Equal-Response-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0{,}01$ eine signifikante Verkürzung der Halbwertszeiten nach der Infusion einer HÄS-Lösung.

Eine nahezu gleiche Signifikanz mit vergleichbarem Ergebnis ergibt sich beim Vergleich von LP I mit LP III.

Zusammenfassung:
Die Auswertung im Equal-Response-Test ergab eine signifikante Verringerung der Halbwertszeiten für Lipofundin unmittelbar bzw. 2 Stunden nach der Infusion der HÄS-Lösung.

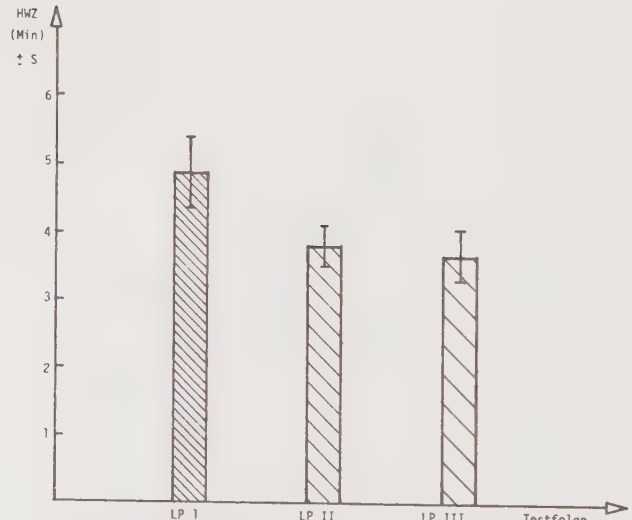

Abb. 2: Vergleich der Gesamtclearancewerte im Versuch mit Hydroxyäthylstärke (Plasmasteril (R)).
LP I: Halbwertszeit für Lipofundin vor HÄS-Infusion. LP II: Halbwertszeit unmittelbar nach Infusion. LP III: Halbwertszeit 2 Stunden nach HÄS-Infusion. Jeweils dargestellt mit Standardabweichung (± S).

4.2. Lipofundin-Clearance nach OPG

Beim Vergleich der Wertegruppen für OPG nach dem Equal-Response-Test ergab sich mit $p < 0{,}13$ kein signifikanter Unterschied zwischen der LP I und II bzw. zwischen LP I und III (siehe Abb. 3 und 4)

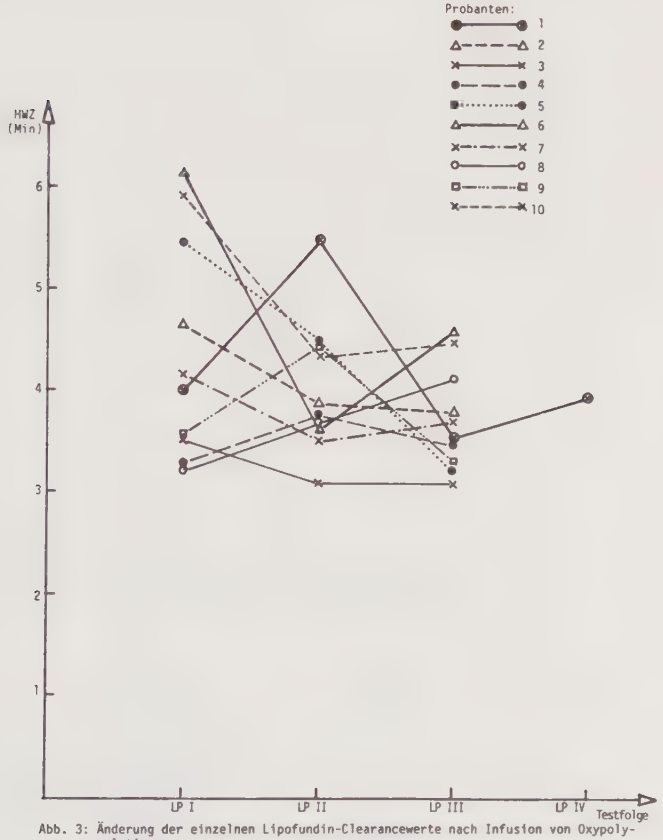

Abb. 3: Änderung der einzelnen Lipofundin-Clearancewerte nach Infusion von Oxypolygelatine.
LP I: Lipofundin-Clearance vor Infusion. LP II: Clearancewerte unmittelbar nach Infusion. LP III: Clearancewerte 2 Stunden nach, LP IV: 5 Stunden nach Infusion.

Bei einer graphischen Auswertung (s. Abb.) ergab sich in 6 der 10 Fälle jedoch eine Verkürzung der Halbwertszeit der Lipofundin II-Clearance gegenüber der LP I. Außer in einem der 10 Fälle fand man bei allen eine mäßige Erniedrigung der Halbwertszeiten.

Zusammenfassung:

Nach der Infusion von OPG kam es nicht zu einer signifikanten Verkürzung der Halbwertszeiten für Lipofundin. Eine Verzögerung der Clearancewerte konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

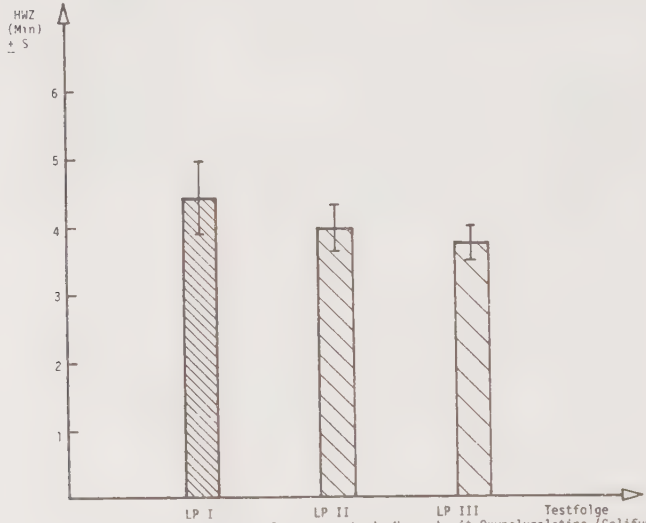

Abb. 4: Vergleich der Gesamtclearancewerte im Versuch mit Oxypolygelatine (Gelifundol(R)). LP I: Halbwertszeit für Lipofundin vor OPG-Infusion. LP II: Halbwertszeit für Lipofundin unmittelbar nach Infusion. LP III: Halbwertszeit 2 Stunden nach OPG-Infusion. Jeweils dargestellt mit Standardabweichung (± S).

4.3. Weitere statistische Vergleiche zu HÄS und OPG

Vergleicht man die Lipofundin-Clearancewerte vor der HÄS-Infusion (LP I) mit denen vor der OPG-Infusion mit dem Vorzeichentest, so findet man mit einem Signifikanz-Niveau von 5 % keinen signifikanten Unterschied zwischen den Clearancewerten (s. dazu Abb. 5)

Mit Hilfe der einfachen multivariaten Varianzanalyse, dem Overal-Test (GCR-Krit.), dem Overall-Test (SPUR-Krit.), konnte im Vergleich der Lipofundin-Clearancewerte nach HÄS-Infusion mit den Werten nach OPG-Infusion kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Man kann daraus den Schluß ziehen, daß die Eliminationsaktivität des RES bezogen auf Lipofundin bzw. die Lipofundinverteilung im Organismus zu den beiden Zeitpunkten nicht signifikant verändert war. Zwar kann man eine leichte Tendenz zur Halbwertszeitverkürzung vermuten, was statistisch jedoch leider nicht zu belegen ist (Anzahl der Probanten zu gering). Eine eventuell erst 1 Woche nach HÄS-Infusion auftretende Verschlechterung der Eliminationsaktivität des RES ist damit ausgeschlossen.

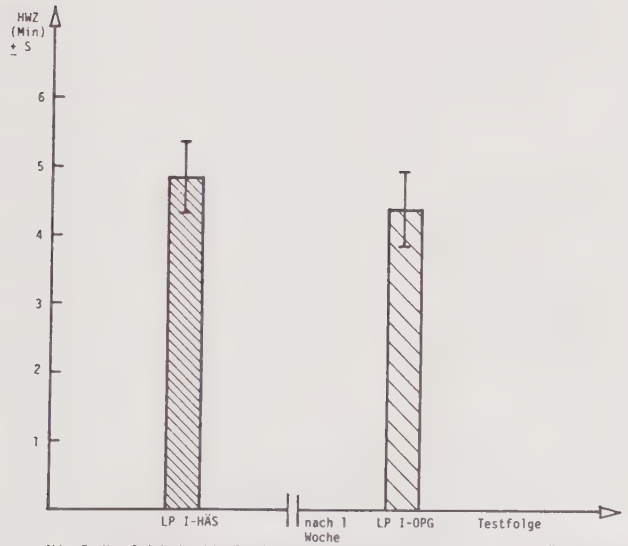

Abb. 5: Vergleich der Lipofundinhalbwertszeiten vor der Infusion von HÄS und vor der eine Woche danach erfolgten, Infusion von OPG. Jeweils dargestellt mit Standardabweichung (± S).

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns die Aufgabe gestellt, den Einfluß von Infusionen der kolloidalen Plasmaersatzstoffe HÄS und OPG auf die Funktion des RES beim gesunden Menschen zu untersuchen. Um eine mögliche Beeinflussung des RES durch diese Kolloide besser zu verstehen, ist es notwendig, ihre Pharmakokinetik zu betrachten.

5.1. Elimination und Kathabolismus von Polysacchariden

Der Abbau exogen zugeführter Polysaccharide ist sehr verschieden.

Dextran, ein lineares Alpha-1,6-Glucosepolymer aus D-Glucose bleibt im Blut unverändert und wird bei Menschen und anderen Säugern erst nach seiner Aufnahme in die Zellen von Leber, Milz und Niere abgebaut (2, 150). 20 % des Dextrans werden zu Kohlendioxied und Wasser abgebaut (148), während kleinere Moleküle hauptsächlich durch die Nieren ausgeschieden werden (74). Die Verweildauer von Dextran im Kreislauf hängt hauptsächlich von der Permeabilität der Glomerulamembran der Kapillarwände ab, sowie zusätzlich von der Metabolisierung und der Resorption von Dextranmolekülen im RES (74). Nur durch Veränderung der molekularen Größe kann die Verteilung, Metabolisierung und Exkretion von Dextran geändert werden (147).

Reine Stärke mit den Anteilen Amylose und Amylopektin wird bereits im Blut durch die Alpha-Amylase hydrolysiert und aus der Zirkulation ausgeschieden. Das gemischte Polysaccharid Gummiarabikum scheint äußerst langsam verstoffwechselt zu werden und verbleibt über längere Zeiträume im Körper (81).

Hydroxyäthylstärke ist als hochverzweigtes Amylopektin ein Alpha-1,4-Glucosepolymer, das dem Glykogen sehr ähnlich ist. HÄS-Präparate besitzen zwei modifizierbare Variablen:

1. das mittlere Molekulargewicht ($\bar{M}w$),
2. der molekulare Hydroxyäthyl-Substitutionsgrad (93).

Durch die Variation dieser beiden Parameter läßt sich eine ganze Gruppe volämischer Kolloide mit kürzerer (95, 149)

oder längerer (5, 77, 88, 97, 138) Verweildauer herstellen.

Die Gabe von Hydroxyäthylstärken führt zu einem vorübergehenden Anstieg der Serumamylasen im Organismus (16, 61, 71, 97). Es kommt zu einer Verschiebung des Amylasegipfels in den höhermolekularen Bereich (70). Dabei gelang es, die Ausbildung eides Amylase/HÄS-(Enzym-Subtrat)-Komplexes nachzuweisen (71,92).

Durch die Zusammenlagerung von Alpha-Amylase und HÄS entsteht eine"Makroamylase", die verzögert eliminiert wird und dadurch zur Zunahme der Amylaseaktivität im Serum führt (70, 72). Nicht nur die renale Elimination ist dabei vermindert, sondern auch die extrarenale. Dies zeigt der Anstieg der Serumamylase nach Applikation von HÄS bei Patienten mit bilateraler Nephrektomie (71).

Eine chemische Substitution des Stärkemoleküls bewirkt eine deutliche Verzögerung der Spaltung und Elimination aus der Zirkulation (82, 135). Die Einführung der Hydroxyäthylgruppen dient dazu, die Geschwindigkeit der enzymatischen Hydrolyse, welche nicht nur vom mittleren Substitutionsgrad abhängig ist, sondern auch von der Verteilung des Substituenten am Glukosemolekül (156), zu verändern.
Mit steigender Hydroxyäthylierung läßt sich die Resistenz von Stärke gegen den Abbau durch Serumamylase erhöhen (150, 155, 157). HÄS mit einem niedrigen Hydroxyäthylierungsgrad wird rasch hydrolysiert und ausgeschieden; jedoch werden wenige Hydroxyäthylgruppen freigesetzt und treten in den Stoffwechsel ein (74, 81, 135, 147, 148). Präparate mit einem hohen Grad von Substitution mit Hydroxyäthylgruppen werden im Organismus nicht metabolisiert (74).

Pharmakokinetisch ist also die intravasale Hydrolyse von HÄS bei Tier (15, 33, 150) und Mensch (88, 90, 95) ein komplexer Prozeß, der vom Molekulargewicht und molaren Substitutionsgrad bestimmt wird.
Die aktuelle Elimination erfolgt durch einfache Filtration kleiner HÄS-Fragmente (15, 96) nach vorübergehender Aufnahme

in das RES (147). Die Ausscheidungsrate von HÄS im Urin wird damit in der initialen Phase primär durch das Molekulargewicht bestimmt (88, 90, 95). In einer zweiten Phase wird zunehmend der Substitutionsgrad wichtig, nämlich beim Abbau mittelmolekularer HÄS-Fraktionen durch die Amylase (91). Eine Einschränkung der Diurese nach HÄS-Gabe wie z.B. bei den Dextranen, wurde nicht beobachtet. Die Harnvolumina nahmen nach HÄS-Infusionen eher zu, allerdings mit einer zeitlichen Verzögerung von 12 bis 24 Stunden (118).

5.2. Elimination und Kathabolismus von Gelatinelösungen

Gelatinelösungen werden durch Hydrolyse tierischen Kollagens gewonnen (116). Sie stellen somit ein Abbauprodukt eines wichtigen Skleroproteins, das besonders in der Haut, in den Sehnen und im Knorpelgewebe vorkommt, dar. Die chemische Grund-Struktur ist also die eines Polypeptids. Zur klinischen Anwendung kommen drei, durch den chemischen Herstellungsprozeß unterschiedlich modifizierte Rohgelatineprodukte (74, 50, 116):

1. Oxypolygelatine (mittleres Molekulargewicht 30 000), 1951 von Campbell et al. entwickelt (Gelifundol Biotest GmbH.).
2. Modifizierte Flüssiggelatine (mittleres Molekulargewicht 35 000), 1952 von Tourtelotte entwickelt (Plasmagel Roger Betton; Plasmagel K. Braun; Physiogel SRK).
3. Harnstoffvernetzte Gelatine (mittleres MG 35 000 - 45 000), von Schmidt-Thomé et al. entwickelt (Hämaccel Behringwerke).

Schon sehr früh fand man, daß der überwiegende Anteil von infundierten Gelatinelösungen renal eliminiert und nur ein sehr kleiner Rest metabolisiert wird. Gelatinelösungen unterscheiden sich in der intravasalen Verweildauer nur in einer Initialphase von ca. sechs Stunden nach der Infusion (57). Hoffman und Kozoll fanden im weiteren Verlauf bezüglich derAusscheidung keinen Unterschied zwischen Lösungen hoch-, mittel- und niedrigmolekularer Gelatine (57).

Ein Teil der infundierten Gelatinelösungen wird über einen Zeitraum von etwa 48 Stunden im RES von Leber und Milz gespeichert (31, 50); eine Einlagerung in die Niere wurde von diesen Autoren nicht beobachtet. Nach einer Infusion von harnstoffvernetzter Gelatine werden davon 85 % über die Nieren und 10 % mit dem Stuhl ausgeschieden, während ein kleiner Teil von ungefähr 3 % metabolisiert wird (74).
Kostrazewska (74) beschreibt weiter, daß 13 Tage nach der Verabreichung der harnstoffvernetzten Gelatinelösung diese vollständig aus dem Organismus verschwunden war.

Die wesentlichen Metabolisierungsschritte werden durch körpereigene Proteasen beschritten (50). Mit deren Hilfe erfolgt der Abbau zu den einzelnen Aminosäuren. Die Beteiligung anderer Enzyme je nach Modifikation der Gelatinepolypeptide ist anzunehmen.

5.3. Elimination und Speicherung von HÄS

J.C. Boon et al. untersuchten die Elimination unter anderem von HÄS bei fünf gesunden freiwilligen Probanten (16). Sie ersetzten 7 ml Blut pro kg Körpergewicht durch HÄS und bestimmten danach den Verlauf der Plasmaspiegel mit der Anthronmethode und anhand radialer Immundiffusion.
Bei der Anthronmethode handelt es sich um eine von Appel et al. entwickelte Mikromethode, die auf der Hydrolyse von Polysacchariden mit der darauf folgenden Bildung gefärbter Furfuryl-Kondensationsprodukten beruht (114, 115). Dieses Verfahren erlaubt noch den Nachweis von 2 µg Dextran in 20 µl Serum. Der Nachteil besteht in der Nichtdifferenzierbarkeit unterschiedlicher Polysaccharide, d.h. alle in einer bestimmten Plasmaprobe vorhandenen Polysaccharide werden als Summe quantitativ erfaßt.
Es fand sich bei ihren Untersuchungen ein sehr verzögerter Verlauf der HÄS-Elimination aus dem Blut, wobei die durch Immundiffusion gemessenen Werte etwas niedriger lagen, als die mit der Anthronmethode bestimmten. Zwei Wochen nach Infusion fanden die Untersucher noch 9 % der initialen Dosis im Serum der Probanten. Selbst 17 Wochen danach lagen die gemessenen Plasmawerte noch über 1 % der anfänglich gegebenen HÄS-Menge.

Boon widerspricht mit seinen Ergebnissen den Resultaten von Metcalf et al., welche die Serumspiegel bei 16 chirurgischen Patienten über 72 Stunden nach einer Infusion von jeweils 1000 ml HÄS verfolgten (88).
Vergleicht man den Abfall der Serumkonzentrationen von HÄS in Boons und Metcalfs Studien, so liegen in den ersten 48

Stunden fast identische Werte vor. Ausgehend von der Annahme, daß nach 72 Stunden die langsamste Eliminationsrate erreicht worden sei, errechneten Metcalf et al. eine Serumkonzentration von 1 % der ursprünglich infundierten Menge nach 16 Tagen. Zugrunde lag dabei die Überlegung, daß der Abfall der Stärkekonzentration im Serum nach HÄS-Gabe monoexponential verläuft.
Boon, der die Serumkonzentrationen noch bis zu 17 Wochen nach der Infusion bestimmte, konnte zeigen, daß die langsamste Eliminationsrate nicht schon nach 3 Tagen erreicht wird und der endgültige Abbau von HÄS im Organismus ein Vielfaches der Zeit, die nach Metcalf et al. zu errechnen wäre, in Anspruch nimmt. Sie schließen daraus, daß der Stärkekonzentrationsabfall nach einer komplexeren Kinetik erfolgt, als bei den Berechnungen von Metcalf et al. angenommenen.

Diese komplexe Ausscheidungskinetik dürfte in erster Linie auf die unterschiedliche Substitution der Stärkemoleküle mit Hydroxyäthylgruppen zurückzuführen sein. Mindestens aber weist die verzögerte Elimination von Stärke aus dem Plasma auf einen hohen Anteil schwer oder nicht dregradierbarer HÄS-Moleküle oder Teilmoleküle hin. Hoch- bzw. vollsubstituierte Moleküle können nur langsam oder überhaupt nicht durch Alpha-Amylase abgebaut werden. Da die Angabe des Substitutionsgrades nur einen Mittelwert darstellt, sind höher oder ungleich substituierte HÄS-Moleküle anzunehmen, die sich der raschen Spaltung durch die Alpha-Amylase und damit der renalen Elimination entziehen (156). Ob der von Köhler et al. (71) nachgewiesene Komplex aus HÄS und Alpha-Amylase die Ausscheidung von HÄS verzögert, ist nicht bekannt.
Aus diesen Gründen ist nach Infusion von hochmolekularer HÄS zumindest eine vorübergehende Speicherung im Gewebe anzunehmen.

In einer Studie an Kaninchen konnten Lindblad und Falk zeigen, daß die Serum-HÄS-Konzentration noch nach einem Zeitraum von einem Jahr nicht unter die Nachweisgrenze abgefallen war (81). Die HÄS-Konzentration im Lebergewebe lag ebenfalls noch im nachweisbaren Bereich. Durch die chemische Koppelung von HÄS an Proteine ist es Lindblad und Falk gelungen, ein nützliches Immunoassay für HÄS zu produzieren und so ihre Ergebnisse zu gewinnen. Aufgrund der Spezifität der Antikörper für die äthergebundene HÄS-Gruppe wurde es den Autoren in dieser Studie möglich, eine Elimination von 99,8 % der injizierten HÄS-Menge nachzuweisen.

Der Serum-HÄS-Konzentrationsverlauf bei Hunden, die zuvor 3 Wochen lang täglich mit 3 g HÄS/kg Körpergewicht behandelt worden sind, wurde von Lindblad in einer primär histologisch angelegten Studie bestimmt (82). Die Serumspiegel wurden nach der Anthronmethode (114) über einen Zeitraum von insgesamt 21 Wochen ermittelt. Unmittelbar nach Beendigung der Infusionsserie lag die Konzentration, wie aus einem Schaubild zu entnehmen ist, bei ca. 18 mg/ml. Innerhalb von 14 Tagen erreichte der Spiegel einen Wert von rund 6 mg/ml. 3 Wochen später, d.h. 6 Wochen nach Infusionsende, lag der Wert bei noch ungefähr 1,5 mg/ml und betrug nach 10 Wochen etwa 1 mg/ml. Selbst 128 Tage nach der letzten Injektion war noch eine HÄS-Konzentration im Serum vorhanden, die im Bereich von 0-1 mg/ml zu messen war.
Dieser nach 18 Wochen gefundene Wert ist nahezu identisch der Restkonzentration, welche von Boon et al. beim Menschen 17 Wochen nach HÄS-Belastung bestimmt wurde (16). Unberücksichtigt muß bei dieser Betrachtung der Unterschied in der Ausgangsdosierung, sowie der Zeitraum der Applikation der Gesamtmenge an HÄS bleiben, da sich die beiden Arbeiten hier voneinander unterscheiden. Die Dosierung Boons betrug mehr als das Doppelte der Tagesdosis, wie sie Lindblad verwendete.
Bei der Beurteilung der Eliminationszeit von HÄS hat Lindblad eine interessante Untersuchung durchgeführt (82).

Mäusen verabreichte er 6 %ige HÄS-Lösungen mit unterschiedlichen Molekulargewichten und verschiedenen Substitutionsgraden in einer Dosierung von 4 g/kg Körpergewicht. Danach wurde das Zeitintervall gemessen, bis von den einzelnen Präparaten noch eine Serumkonzentration von 0,1 % nachzuweisen war.
Aus dieser Arbeit ist zu entnehmen, daß die Eliminationszeit mit der Größe der Molekulargewichte und dem Substitutionsgrad korreliert. Sie wird um so länger, je größer das Molekulargewicht und je höher der Substitutionsgrad des Moleküls sind.
Neben der anschaulichen graphischen Auswertung vermißt man bei Lindblad allerdings eine statistische Auswertung mit Signifikanzangaben seiner Ergebnisse. Deshalb schließt eine vergleichende Betrachtung mögliche Ungenauigkeiten ein. Trotzdem scheinen weitere Untersuchungen dieser Beobachtungen für die Weiterentwicklung von Plasmaersatzstoffen dieser Substanzklasse von Wichtigkeit.

Eine von Mishler durchgeführte Arbeit beschäftigte sich mit der Pharmakokinetik von mittelmolekularer HÄS 200/0,5 (89). Normalen Versuchspersonen wurde 58 bzw. 56 g HÄS infundiert und anschließend unter anderem die intravasale Verweildauer bestimmt. Im Serum einer Gruppe von 6 Probanten verblieben 96 Stunden nach Infusionsende noch 2 % der unmittelbar nach Infusion gemessenen HÄS-200/0,5-Konzentration.
In derselben Versuchsgruppe wurde 1 Stunde nach der Infusion noch 50,2 % der Ausgangsdosis intravasal gefunden, 13,5 % im Urin. Der Restbetrag von 36,3 % muß extravasal angenommen werden. 24 Stunden nach Infusion war der intravasale Anteil auf 4,1 % abgefallen, der im Urin auf 65,5 % angestiegen. Damit errechnet sich für die extravasal verbliebene Menge ein Rest von 30,4 % (die Anteile im Stuhl blieben unberücksichtigt).
Diese Studie zeigt, daß 24 Stunden nach "Belastung" des normalen menschlichen Organismus mit einer mittelmolekularen und niedrig substituierten HÄS-Lösung der extravasale Anteil noch immerhin ein Drittel der ursprünglich infundierten Menge beträgt.

Es ist anzunehmen, daß der extravasale Anteil auf die verschiedenen Gewebe und Organe unterschiedlich verteilt ist, der vom RES aufgenommene Anteil also unbestimmt ist. Jedoch kann hier gezeigt werden, daß zwar die intravasale Konzentration in den ersten 24 Stunden relativ rasch, nämlich von 50,2 % auf 4,1 % abnimmt, wohingegen die extravasale Menge im selben Zeitraum nur von 36,3 % auf 30,4 % zurückgeht (89).
Daraus könnte postuliert werden, daß die Gewebspersistenz um ein Vielfaches über der intravasalen liegt. Trotz des unterschiedlichen Substitutionsgrades und Molekulargewichts könnte angenommen werden, daß sich HÄS niedrigen Molekulargewichtes diesbezüglich ähnlich verhält, wie die HÄS, die in den Versuchen von Boon, Lindblad, Hölscher und uns verwandt wurde.

Aus einer zum Teil histochemisch, zum anderen radioisotopisch angelegten Arbeit von Thomson et al. (147) geht hervor, daß 24 Stunden nach Beendigung einer HÄS-Infusion sich bei Hunden noch 38,2 % HÄS im Intravasalraum befanden. 31,5 % HÄS war zu diesem Zeitpunkt mit dem Urin ausgeschieden worden. Damit ergibt sich, analog der Studie von Mishler (89), ein extravasal verbliebener Rest von 30,3 % HÄS bei diesen Hunden (147).

Das Gewicht von Nieren, Herz und Lungen der Hunde betrug 24 Stunden nach Infusionsende signifikant mehr, als die Organe von 6 Kontrolltieren, die erst 3 Tage später getötet wurden. Thompson et al. wiesen 24 Stunden nach Infusionsende wasserlösliche Perjodsäure-Schiff-positive HÄS-Granula in Leberparenchymzellen, in den Phagozyten von Leber, Milz, Lymphknoten und anderen Organen der Hunde nach. Mit derselben Methode konnten 6 Tage nach der Infusion nur kleine Mengen dieser Granula auch in den Kupfferschen Phagocyten von Milz und Lmyphknoten sowie in Gewebsmakrophagen gefunden werden. 30 oder 60 Tage nach Infusion waren in keinem Gewebe mehr diese Granula nachgewiesen worden.

Im Vergleich zu den Ergebnissen von Mishler bei Menschen (89) zeigt sich 24 Stunden nach Infusionsende eine ganz ähnliche Menge HÄS im Extravasalraum.Obwohl Mishler eine HÄS mit anderem Molekulargewicht verwendet hatte, scheinen seine Ergebnisse bei Menschen nicht allzusehr von denjenigen der Hunde bei Thompson et al. (147) abzuweichen. Die Einschränkung der unterschiedlichen Dosierungen und Infusionsdauer bleibt bei diesem Vergleich allerdings unberücksichtigt.

Die histopathologischen Untersuchungen von Lindblad und Falk an Kaninchen (81) legen die Vermutung nahe, daß es sich bei den Vakuolen in Leber- und Retikulumzellen der Milz um dieselben Ansammlungen von HÄS handelt, wie die bei Thompson nachgewiesenen wasserlöslichen Perjodsäure-Schiff-positiven Granula. Auch die Zeiträume, nach denen sich die Granula bzw. Vakuolen nicht mehr nachweisen ließen, sind mit ca. 2 Monaten vergleichbar.
Abweichend davon zeigt sich in den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Lindblad und Falk (81) eine weitaus länger nachweisbare abnorme Vakuolisierung, als bei den gröberen Nachweismethoden von Ihnen selbst sowie in der Arbeit von Thompson et al. (147).

Mishler und Beez untersuchten die Ausscheidung von 6 %iger HÄS an 4 freiwilligen Probanten (94). Diese erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 500 ml HÄS infundiert; anschliessend wurde in regelmäßigen Abständen die Serum-HÄS-Konzentration mit der Anthronmethode bestimmt.
Am Ende jedes 24-Stundenintervalls war die HÄS-Konzentration auf 57 % am 1. Tag, 60 % am 2. Tag und 65 % am 3. Tag gegenüber dem Ausgangswert gefallen. Zwanzig Tage nach der dritten und letzten Infusion betrug die Serumkonzentration noch 15 % des Ausgangswertes, welcher 10 Minuten nach dieser letzten Infusion bestimmt wurde. Bei einer Versuchsperson betrugen die Serumspiegel nach 24 Tagen 13 % und nach 26 Tagen 9 %.
Vergleicht man diese Werte mit den Ergebnissen von Thompson (147) bei Hunden und einer anderen Arbeit von Mishler bei Menschen(89), so ähneln sich die nach 24 Stunden noch verbliebenen HÄS-Mengen

stark. Für die erhöhten Serum-HÄS-Werte 24 Stunden nach Infusion an den Tagen 2 (60 %) und 3 (65 %) ist der überschüssige HÄS-Anteil aus den Infusionen der Tage 1 bzw. 2 verantwortlich zu machen. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesem überschüssigen HÄS-Anteil um die langsamer ausscheidbare Komponente der Infusionslösung, die nach Bestimmung der Langzeitausscheidung an Menschen diskutiert wurde (16).
Bezüglich der Langzeituntersuchungen der Serum-HÄS-Konzentrationen glaubten Mishler und Beez mit ihrer Arbeit (94) den Ergebnissen von Boon et al. (16) widersprechen zu können. Mishler und Beez unterwarfen die Serumkonzentrationen von HMW (high molecular weight) -HÄS zwischen 24 und 624 Stunden nach der letzten Infusion einer Regressionsanalyse und fanden streng mathematisch eine lineare Eliminationskinetik. Sie folgerten daraus, daß sich nach aufeinanderfolgenden HMW-HÄS-Infusionen ein Gleichgewicht einstellt, die Hydrolyse der verbleibenden HMW-HÄS gleichmäßig verläuft und die 1 %-Schwelle bereits 4,5 Wochen nach der dritten Infusion erreicht wird.
Diese Berechnungen stehen im Gegensatz zu den experimentell gefundenen Werten von Boon et al. (16), welche ja wie oben beschrieben, die 1 %-Schwelle erst 17 Wochen nach Infusionsende bestimmten.
Immerhin widerspricht auch diese streng mathematisch geführte Analyse von Mishler und Beez zumindest in relativer Gewichtigkeit dem monoexponential berechneten Konzentrationsverlauf von Metcalf et al. (88). Die Berechnungen von Mishler und Beez bestimmen die Restkonzentration von 1 % HÄS nach 31 Tagen, Metcalf et al. aber schon nach 16 Tagen. Dies ergibt einen Unterschied von nahezu 100 %. Die Resultate von Boon et al. beruhen nicht auf Berechnungen, sondern tatsächlich gefundenen Serumanalysen.

In einer primär histologisch ausgerichteten Studie am Menschen von Jesch et al. (60) gehen die Autoren auch kurz auf den Konzentrationsverlauf von HÄS ein. Sie bestimmten die Stärkekonzentration im Serum der Patienten unmittelbar nach einer Infusion von 1000 ml HÄS sowie 3, 5, 7, 14, 21 und 28 Tage danach mit der Anthronmethode. Innerhalb von 28 Tagen war die HÄS-Konzentration

auf 4,8 % der Initialkonzentration, die unmittelbar nach der Infusion gemessen wurde, abgefallen. Auch hier zeigt sich, daß ein Serumspiegel von 1 % der Initialkonzentration nicht schon nach 28 Tagen erreicht wurde. Vergleicht man die 4,8 % HÄS nach 28 Tagen bei Jesch et al. mit den 5,8 % HÄS bei Boon et al. nach dem gleichen Zeitraum und berücksichtigt ferner, daß bei beiden dieselbe Bestimmungsmethode angewandt wurde, so erkennt man eine bemerkenswerte Übereinstimmung der Werte.

Der Widerspruch zu den errechneten Werten aus den Arbeiten von Metcalf et al. (88) sowie Mishler und Beez (94) ist offensichtlich.
Die Annahme von Boon et al., daß die Eliminationskinetik von HÄS komplexer verläuft als monoexponential, wird durch die Arbeit von Jesch et al. ebenfalls unterstützt.
In einer Stellungnahme zur Arbeit von Jesch et al. (60) faßt Thompson deren Ergebnis noch einmal zusammen (146) und gibt an, daß die Elimination von HÄS aus dem Blut einem Zeitverlauf folgt, der gut folgender Gleichung gehorcht: $mg/ml = 9{,}312\ e^{-0{,}5\ t} + 8{,}228\ e^{-0{,}0856\ t}$ (t=Zeit in Tagen nach Infusion). Danach wird ca. 50 % der initialen HÄS-Konzentration im Blut über einen relativ schnell verlaufenden Prozeß mit einer Halbwertszeit von ca. 33 Stunden eliminiert. Die restlichen 50 % werden über einen langsameren Vorgang mit einer Halbwertszeit von etwa 8,1 Tagen ausgeschieden (146). Auf die einzelnen Eliminationsprozesse wurde schon unter 5.1. näher eingegangen. In einem interessanten Vergleich zeigte Thompson nebenbei auf, daß die Elimination von HÄS 450/0,7 aus dem Patientenblut rascher erfolgt, als für Humanserumalbumin erwartet (146).

5.4. Elimination und Speicherung von Gelatine-Plasmaexpandern

Schon 1945 legten Hoffmann und Kozoll eine Arbeit vor, die sich mit der Ausscheidung von intravenös verabreichten Gelatinepräparaten befaßte (57). Sie verwandten dazu 5 %ige Gelatinelösungen in 3 verschiedenen Ausführungen: sog. schwere, intermediäre und leichte Gelatine mit den Molekulargewichten von 58 000, 47 000 und 37 000. Sie infundierten 1000 ml dieser Lösungen meist chirurgischen Patienten nach Herniotomien.

Als Ergebnis stellten sie fest, daß die Plasmagelatinekonzentration direkt nach der Injektion mit durchschnittlich 0,78 g/100 ml Plasma am höchsten lag. Dabei gab es zwischen den verschieden schweren Gelatinelösungen keine Unterschiede. 24 Stunden nach Injektion war die Serumkonzentration auf 38,5 % (0,3 g/100 ml) gesunken. Auch hier bestand keine Differenz zwischen den verschiedenen Typen. Innerhalb der ersten 6 Stunden nach Infusion lagen die Plasmaspiegel der schweren Gelatinelösung allerdings signifikant höher als die der übrigen Typen. Auch 48 und 72 Stunden nach Infusion fand man noch "beachtliche" Mengen an Gelatine im Plasma. Genauere quantitative Angaben machten die Autoren damals allerdings nicht.
Die Ausscheidung der 3 verschiedenen Gelatinelösungen im Urin war 6 Stunden nach der Infusion für den leichten Typ am größten, für den schweren Gelatinetyp am geringsten. Nach 72 Stunden waren ungefähr 80 % aller 3 Typen mit dem Urin ausgeschieden. Auch am 4. und 5. Tag fanden die Autoren noch eine Gelatineausscheidung im Urin, jedoch wiederum ohne genauere quantitative Angaben.

500 ml 5 %ige Oxypolygelatine infundierten Higgins et al. bei 35 gesunden freiwilligen Probanten innerhalb von 20 bis 90 Minuten (55). Danach wurde die OPG sowohl im Serum als auch im Urin über einen Zeitraum bis zu 48 Stunden nach Infusion bestimmt. Die OPG-Konzentration wurde nach einer von den Autoren selbst entwickelten Methode bestimmt (55).
Direkt nach Infusion fanden sie die höchsten Serumspiegel. Innerhalb der folgenden 4 Stunden fiel die Serumkonzentration

rasch ab. Danach erfolgte der weitere Abfall mit einer viel langsameren Geschwindigkeit. Bei 4 von 6 Probanten waren 48 Stunden nach Injektion noch meßbare OPG-Spiegel mit 10 bis 30 mg/100 ml bestimmt worden. Die Serumkonzentrationen lagen nach Beendigung der Infusion bei etwa 450 mg/100 ml, was ungefähr 75 % der verabfolgten OPG entsprach. Nach 4 Stunden war die Serumkonzentration auf ca. 190 mg/100 ml entsprechend 31 % abgefallen. Nach 8 Stunden waren nur noch 21 % OPG im Serum vorhanden (140 mg/100 ml). Ein Tag nach Beendigung der Infusion war noch ein Rest von 9 % der OPG nachweisbar. Entsprechend dem Plasmakonzentrationsabfall konnte initial für die ersten 3 Stunden eine schnellere Urinausscheidung von OPG gemessen werden als nach diesem Zeitraum. 8 Stunden nach Infusionsende waren 50 % der OPG mit dem Urin ausgeschieden worden. Zwischen der Stunde 8 und 24 war noch eine Urinexkretion von OPG anzunehmen; die gemessenen Werte lagen aber nicht mehr im Signifikanzbereich.
Diese Arbeit belegt, daß OPG sicherlich nicht vollständig über die Nieren ausgeschieden wird. Immerhin konnte nach 24 Stunden noch 9 % der verabreichten Menge im Serum nachgewiesen werden. Mit dem Urin waren aber zu diesem Zeitpunkt sicher nicht viel mehr als 50 % ausgeschieden worden. Somit war rein theoretisch ein Anteil von mindestens 16 % der ursprünglich infundierten OPG verblieben. Für diesen Anteil mußte ein Metabolisierungsprozeß oder ein anderer Ausscheidungsweg als über die Nieren angenommen werden. Aber auch der Terminus der Gewebsspeicherung im Extravasalraum wurde damals schon von Higgins et al. gebraucht. Hoffmann und Kozoll (57) postulierten ebenfalls schon, daß Gelatine das Kapillarendothel durchdringen und so in den Extravasalraum gelangen kann. In der Arbeit von Higgins et al. wurde diese Überlegung erneut aufgegriffen und durch weitere theoretische Gesichtspunkte gestützt (55).

In einer Arbeit über die Urinausscheidung und Plasmaretention von Plasmaexpandern untersuchten Frawley et al. auch eine Gelatineplasmaersatzlösung mit einem durchschnittlichen Mole-

kulargewicht von 34 000 (35). Sie setzten diese bei schwerverletzten Patienten während der Auseinandersetzungen des Koreakrieges ein. Diese Patienten erhielten unmittelbar nach den entsprechenden operativen Eingriffen, wobei der Blutersatz mit Vollblut erfolgte, Gelatineplasmaersatzlösung infundiert. Die Infusionszeiten beliefen sich im Durchschnitt auf 2,5 Stunden für 500 ml bei einer Gesamtmenge von 1000 bis 3000 ml, je nach Zustand der Patienten. Während und nach der Infusionstherapie wurden in regelmäßigen Zeitintervallen Blut- und Urinproben gewonnen. Bei einigen Patienten erfolgte eine Probenentnahme bis zu 7 Tage nach Plasmaersatz. Die Bestimmung der Gelatine im Urin und Serum erfolgte über die Messung von Hydroxyprolin nach der Methode von Neumann und Logan.

Die Autoren fanden 6 Stunden nach Infusionsende durchschnittlich noch 23 % der Gelatine im Kreislauf der Patienten. Nach 12 Stunden war der Plasmaspiegel auf 15 % der ursprünglich infundierten Menge gefallen. Nach einem Zeitraum von 72 Stunden waren im Serum nur noch weniger als 3 % des infundierten Gelatineplasmaexpanders nachweisbar. Entsprechend waren die Ergebnisse in den Urinproben, in welchen sich 6 Stunden nach der Infusion bereits 60 % der Gelatine befand. Die nach 72 Stunden bestimmte Menge betrug 75 % der infundierten Gelatinelösung. Die Mengendifferenz zwischen der Urin- und Serumkonzentration nach 72 Stunden führten die Autoren unter anderem auf Meßfehler der Bestimmungsmethoden zurück. Gewebsspeicherung, Metabolismus und Verlust durch Blutung in den Extravasalraum, sowie durch Exkretion über andere Wege als über die Nieren waren für Frawley et al. weitere Gründe dieser Abweichungen.

Diese Ergebnisse sind unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Versuchsansätze und Methoden durchaus insoweit mit deren von Higgins et al. (55) zu vergleichen, als sie zumindest nicht in gravierender Weise differieren. Beide Arbeiten zeigen auf, daß nicht die gesamte Gelatine im Urin ausgeschieden wird. Über den Differenzbetrag sind allerdings, außer den aufgeführten Hypothesen, keine verwertbaren Daten zu entnehmen.

Die Speicherung eines Anteils der infundierten Gelatinelösungen z.B. im RES ist damit zwar nicht ausgeschlossen, auf keinen Fall aber belegt.

Sodipo und Akimrimisi untersuchten die Molekulargewichtsverteilung von renal ausgeschiedener OPG bei 60 nigerianischen gynäkologischen Patientinnen (137). Sie verwendeten dazu Sephadex G 100 zur gelchromatographischen Trennung von Urinproben, die nach Infusion von OPG gewonnen wurden. Als Vergleich dienten ihnen einmal Urinproben, die vor der OPG-Infusion gesammelt wurden, zum anderen reine OPG.
In einigen Fällen unterschieden sich die gelchromatographischen Aufteilungsmuster von reiner OPG nicht von denen der Urinproben nach einer OPG-Infusion. Daraus zogen die Autoren den Schluß, OPG sei eine inerte Substanz, die über die Nieren nahezu unverändert ausgeschieden wird. Dieser über die Nieren ausgeschiedene Anteil (ca. 90 %) passiert nach Ansicht der beiden Forscher die Leber unverändert.
In einigen anderen Fällen, bei denen offensichtlich eine "Degradation" des Kolloids stattfand, führten sie dies auf mikrobiellen Bewuchs der Urinproben zurück.

Die Organverteilung und Elimination von OPG wurde von Muchmore et al. an Schimpansen untersucht (98). Sie benutzten dazu OPG (Gelifundol), die mit J^{131} markiert wurde. Jeweils 500 ml dieser Testlösung wurde jedem Versuchstier innerhalb von 40 bis 80 Minuten infundiert. Anschließend erfolgten in entsprechenden Abständen ganzkörperszintigraphische Untersuchungen bis 24 Stunden nach der Infusion, um die Verteilung der radioaktiv markierten OPG zu bestimmen. Zusätzlich wurde der Urin gesammelt, zunächst in kurzen Abständen (1, 2 und 3 Std. nach Inf.), dann in größeren, so daß schließlich der gesamte Urin einschließlich der faeces 7 Tage lang gesammelt und untersucht worden war.
Aus der Arbeit wurde deutlich, daß intravenös zugeführte OPG gleichmäßig über den gesamten Organismus verteilt wird. Leber, Milz, Lungen, Nieren und Herz ließen sich radiographisch nicht

vom Untergrund des Körpers abheben. Daraus zogen die Untersucher den Schluß, daß OPG in keinem der genannten Organe gespeichert werde.
Aus der hohen Aktivitätsanreicherung in der Blase war für Muchmore et al. zu erkennen, daß die Elimination der OPG aus dem Kreislauf, wie schon von Köhler et al. (68) gezeigt werden konnte, über die Nieren erfolgte. Die Autoren fanden dabei, daß 33,9 % der infundierten OPG sich im ersten 24-Std.-Urin nach der Infusion nachweisen ließ. Nahezu die gesamte Menge der infundierten OPG war in den Ausscheidungsrückständen der ersten 7 Tage nach Infusion zu finden. Die Tatsache, daß man mit den angewandten radiologischen Methoden in der Schilddrüse kein Jod nachweisen konnte, gab Anlaß für die Annahme, OPG würde aus dem Organismus eliminiert werden, ohne daß dabei Jod abgespalten wird. Muchmore et al. sahen darin eine weitere Bestätigung, daß OPG nicht im Gewebe des Organismus gespeichert wird.

Andere klinische Untersuchungen zeigten, daß die Nierenfunktion normovolämischer Individuen nach einer Infusion von 500 ml OPG unverändert blieb. Als Maß dafür galten Messungen der Inulinclearance, PAH-Clearance, Filtrationsfraktion, renale Durchblutung, osmolare Clearance und Urinmenge (51, 67).

Lutz et al. (86) beobachteten, daß selbst bei anurischen Patienten sich die Urinausfuhr und die glomeruläre Filtrationsrate nach einer Infusion von OPG innerhalb von 3 Stunden normalisierte. Obwohl die Niere hauptsächlich für die Elimination von OPG verantwortlich ist, konnte in diesem Versuch keine Beeinträchtigung der Funktion beobachtet werden.

In einer interessanten Studie verglichen Köhler et al. (68) unter anderem die Elimination von HÄS und OPG. Sie ersetzten 400 ml Vollblut durch 500 ml der entsprechenden kolloidalen Lösung bei 40 männlichen Versuchspersonen. Die Infusionsdauer betrug dabei jeweils 15 Minuten. Anschließend wurden die Konzentrationen der verwendeten Plasmasubstituenten

im Urin über 24 Stunden und im Serum über 12 Wochen untersucht.

Die Bestimmung der HÄS-Konzentration wurde sowohl im Urin, als auch im Serum mit der Anthronmethode durchgeführt (114, 115). Die Konzentrationsermittlung von OPG erfolgte über den Nachweis von Hydroxyprolin, welches in konstanter Menge in OPG enthalten ist (139, 140). Dabei liegt die untere Nachweisgrenze bei 10 µg/ml.
Die renale Clearancerate der Kolloide war bei allen Lösungen in der ersten Sammelperiode (2 Std.) am größten und nahm in den darauffolgenden Sammelabschnitten kontinuierlich ab. Im Vergleich zu den anderen Lösungen (6 %ige HÄS 200/0,5, 10 %ige HÄS 200/0,5) war die Kolloidclearance von OPG in allen Sammelperioden deutlich größer. Der Grund hierfür liegt im niedrigeren Molekulargewicht. Die kumulative Kolloidausscheidung im Urin nach 24 Stunden zeigt keine wesentlichen Unterschiede mehr. So waren nach 24 Stunden 53,7% der 10 %igen HÄS, 47,5 % der 6 %igen HÄS und 49,4 % der OPG mit dem Urin ausgeschieden worden.

Die Eliminationshalbwertszeit von HÄS 200/0,5 ließ sich auch unter Annahme von 3 Eliminationskonstanten pharmakokinetisch nur unzureichend beschreiben. Erst nach einem Zeitraum von 4 Tagen verlief die Elimination annähernd exponential. Bis zur 12. Stunde nach Infusionsende galt eine Eliminationshalbwertszeit von 5,2 Stunden. In einer Periode zwischen der 12. und 96. Stunde berechnete sich die Halbwertszeit zu 39,1 Stunden. In der 3. Phase nach der 96. Stunde verlief die Elimination der noch im Serum verbliebenen 4,2 % HÄS mit einer Halbwertszeit von 505,2 Stunden. So war die HÄS nach 9 Tagen noch bei allen 10 Probanten nachweisbar, nach 14 Tagen noch bei 9 Personen und 5 Wochen nach Infusionsende noch bei 3 der Versuchspersonen. Erst nach 6 Wochen war die Nachweisgrenze bei allen Teilnehmern unterschritten. Die Eliminationskinetik der 6 %igen HÄS verlief entsprechend.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Studie von Boon et al. (16) und berücksichtigt dabei, daß Boon et al. die hochmoleku-

lare und höher hydroxyäthylierte Stärke (HÄS 450/0,7) verwandt hatten, so ist eine gewisse Korrelation der Werte zu erkennen. Entsprechend des höheren Substitutionsgrades und des größeren Molekulargewichtes konnten Boon et al. HÄS 450/0,7 noch 17 Wochen nach einmaliger Applikation nachweisen. Daraus schloß Boon ebenfalls auf die komplexe Eliminationskinetik, die wir in den Ergebnissen von Köhler et al. ja nur bestätigt finden. Die tierexperimentell gefundenen Werte von Lindblad (82) zeigen ebenfalls eine auffallende Übereinstimmung (vergl. Seite 22 - 25) mit den Resultaten aus Köhlers (68) und Boons (16) Arbeiten.

Die schnellste Elimination fanden Köhler et al. für OPG (68), wobei sich die Eliminationshalbwertszeit unter der Annahme einer biphasischen Elimination ausreichend genau beschreiben ließ. Die Halbwertszeit bis zur 4. Stunde errechnete sich zu 1,08 Stunden; in der zweiten Phase nach der 4. Stunde betrug sie 16,22 Stunden. Am zweiten Tag war die OPG bei keiner Versuchsperson mehr nachweisbar.
Eine vergleichbar schnelle Elimination aus dem Intravasalraum ließ sich bei einer früheren Untersuchung von Köhler et al. (69) auch für die isocyanatvernetzte Gelatine nachweisen.

Zusammenfassend soll hier bemerkt werden, daß die Beurteilung der Pharmakokinetik kolloidaler Plasmasubstituenten besondere Schwierigkeiten bereitet, da nicht entschieden werden kann, ob das Eliminationsverhalten durch ein bestimmtes pharmakokinetisches Modell oder durch die Heterogenität des jeweiligen Kolloids zustandekommt. Köhler et al. weisen ferner darauf hin (68), daß eine rasche exponentielle Elimination von kolloidalen Plasmaersatzstoffen kein Beweis, jedoch ein möglicher Hinweis auf deren weitere Elimination ist. Die Berechnung des sog. "nicht nachweisbaren Kolloidanteils" als Differenz zwischen zugeführter Menge an Kolloid zum intravasalen und renal eliminierten Kolloidanteil bildet für die Beurteilung der Eliminationskinetik nur eine begrenzte Grundlage.

Der "nicht nachweisbare Kolloidanteil" könnte z.B. dem gespeicherten Anteil entsprechen, ebensogut könnte dieser aber bereits metabolisiert sein.

5.5. Histologische Untersuchungen unter Einfluß von HÄS

Schon 1969 konnten elektronenmikroskopisch nach Speicherung von Carboxymethylcellulose bei Goldhamstern Funktionsstörungen der Zellen des RES bis hin zum Zelluntergang nachgewiesen werden (31).

Paulini und Sonntag untersuchten unter anderem die Wirkung von parenteral gegebener HÄS auf die Zellen des RES an Ratten (109). Als Beispiel verwendeten sie verschiedene Lymphknotenstationen dieser Tiere, die mit chemischen, licht- und elektronenmikroskopischen Methoden untersucht wurden.
Acht Versuchstiere erhielten an 4 Tagen hintereinander je 4 ml 6 %ige HÄS intravenös injiziert. Als Kontrolltiere dienten 8 Ratten, denen über denselben Zeitraum jeweils 4 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung intravenös verabreicht wurde. Untersucht wurden anschließend die inguinalen und cervikalen Lymphknotenstationen (109). Die DNS-Menge beider Lymphknotenregionen läßt zwischen Kontroll- und Versuchstieren keine signifikanten Abweichungen erkennen. Damit läßt sich zumindest annehmen, daß die Funktion der DNS-Replikation bei der Zellteilung im RES quantitativ ungestört verläuft, und somit die Bereitstellung von Zellen durch die HÄS-Infusionen diesbezüglich nicht merklich beeinträchtigt worden ist.
Die photometrisch gemessene Polysaccharidkonzentration der Lymphknoten dieser Tiere nach HÄS-Infusion betrug das 4,75 bis 5,23-fache der Konzentration in den Kontrolltieren. Dies bedeutet eine signifikante Zunahme der Polysaccharidkonzentration nach HÄS-Infusionen im RES.
Die lichtmikroskopischen Untersuchungen der unter Hämatoxilin-Eosin- und PAS-Reaktion gefärbten Lymphknotenschnitte zeigten nach HÄS-Gabe eine intakte Lymphknotenstruktur (109). Sowohl in den Mark- als auch in den Randsinus lagen große, ballonartig aufgetriebene Zellen. Nur wenige feinkörnige, PAS-positive, schollige Einlagerungen kamen zur Darstellung. Elektronenmikroskopisch fanden sich meist optisch leere,

deutlich vakuolisierte Zellen. Die Vakuolenmembran war fast immer einfach, nur selten doppelt konturiert. Im Randbereich einzelner Vakuolen lag wenig gekörntes, osmiphiles Material. Zelluntergänge konnten nicht nachgewiesen werden.

Neben der Bestimmung des Konzentrationsverlaufes von HÄS im Serum von Kaninchen (siehe 5.3.) wurden von Lindblad und Falk gleichzeitig histopathologische Untersuchungen angefertigt, bei welchen man mit Routinetechnik bioptisch gewonnene Gewebeanteile beurteilte (81). Unmittelbar nach Beendigung der Infusionsserie zeigten sich geschwollene, vakuolisierte Leberzellen mit stellenweise hydropischer Degeneration, sowie vakuolisierte Retikulumzellen in der Milz. Diese Veränderungen waren bei den mit HÄS behandelten Tieren noch bis zu 2 Monaten nach Infusionsende nachweisbar. Allerdings sah man bei den Semidünnschnitten der Leberbiopsien 5 Monate nach der letzten Infusion von HÄS elektronenmikroskopisch noch eine abnorme Vakuolisierung sowohl der Leberepithelzellen, als auch der Kupfferschen Sternzellen (81).

Die Ergebnisse von Paulini und Sonntag (109) zeigen zusammen mit den histologischen Untersuchungen von Lindblad und Falk (81), daß unter HÄS-Infusionen die histopathologischen Veränderungen mit Vakuolisierung von Zellen und Einlagerungen PAS-positiver Granula in den Zellen des RES entstehen. Weitere Hinweise hierfür erhält man aus den Ergebnissen der Arbeit von Thompson et al. (147) mit dem Nachweis von wasserlöslichen Perjodsäure-Schiff-positiven HÄS-Granula in den Phagocyten von Leber, Milz, Lymphknoten und anderen Organen von Hunden 24 Stunden nach HÄS-Infusion (siehe 5.3.).
Auch Hölscher fand in ähnlichen, allerdings zeitlich auf 3 Wochen begrenzten Studien, beträchtliche intrazelluläre Vakuolisierung in der Leber und Niere von Kaninchen nach HÄS-Infusionen (56).

Ein wichtiger Beitrag in der Untersuchung der histologischen Veränderungen des retikulohistiozytären Gewebes liegt in der Arbeit von Jesch et al. (60). Sie infundierten 12 Patienten je 1000 ml HÄS innerhalb von 4 bis 6 Stunden vor einem chirurgischen Eingriff bzw. innerhalb von 60 Minuten intraoperativ. Im Zeitraum von 30 Minuten bis 28 Tage nach der Infusion wurden Leberpunktate entnommen. Diese untersuchte man licht- und elektronenmikroskopisch.

An den paraffin eingebetteten Lebergewebsproben konnten zu keinem Zeitpunkt Befunde erhoben werden, die auf eine HÄS-induzierte Speicherung hätte schließen lassen können.

Die PAS-Reaktion ergab lediglich eine für Glykogeneinlagerung typische positive Reaktion. Im kunststoffeingebetteten Lebergewebe konnten sie 30 Minuten nach der HÄS-Infusion im Semidünnschnitt in einzelnen Kupfferschen Sternzellen wenige 1 µm große, PAS-negative, optisch leere Vakuolen erkennen. Diese waren elektronenmikroskopisch von einer glattwandigen Einheitsmembran umgeben und erschienen auch dabei optisch leer oder enthielten herdförmig ein lockeres, feinstgranuläres, strahlendichtes Material.

In den Leberpräparaten, die später als 30 Minuten, d.h. in den Tagen 6 bis 28 nach der Infusion gewonnen wurden, waren lichtmikroskopisch in den Kupfferschen Sternzellen zahlreiche Vakuolen mit einer Größe bis zu 2 µm zu erkennen. Gleichartige Vakuolen konnten auch in interstitiellen Bindegewebszellen der Glissonschen Felder nachgewiesen werden. Elektronenmikroskopisch waren die Kupfferschen Sternzellen zu diesem Zeitpunkt mit zahlreichen runden, glattwandig begrenzten Speichervakuolen angefüllt. Häufig waren diese Vakuolen leer oder enthielten randständig gelegenes, feinstgranuläres strahlendichtes Material. Die interstitiellen Histiozyten der Glissonschen Felder zeigten denselben Befund. Auch innerhalb von Leberparenchymzellen in der Nähe von Gallenröhrchen und in Gallenepithelzellen fanden sich solche Speichervakuolen.

Diese bei Menschen erhobenen Befunde waren ganz ähnlich ausgefallen wie die tierexperimentellen Studien von Paulini und Sonntag (109), Lindblad und Falk (81) sowie Thompson et al.

(147). Einschränkend muß aber gleichzeitig gesagt werden, daß z.B. Lindblad und Falks Untersuchungen derartig massive morphologische Veränderungen zeigten, wie sie in denen von Jesch et al. (60) nicht gefunden worden waren. Lindblad und Falk verabreichten ihren Untersuchungstieren jedoch eine Gesamtmenge an HÄS, die das dreißigfache der Menge betrug, welche von Jesch et al. angegeben wurde.

Alle bisher beschriebenen Ergebnisse werden durch die Untersuchung von Lindblad an Mäusen, Kaninchen und Hunden (82) bestätigt und zum Teil ergänzt. Lindblad arbeitete mit einer 6 %igen HÄS-Lösung mit dem Molekulargewicht 143 000 und dem Substitutionsgrad von 0,65. Diese infundierte er Mäusen, Kaninchen und Beaglehunden in einer Dosierung von 3 g/kg Körpergewicht täglich. Dabei erstreckte sich der Infusionszeitraum über 3 Wochen, in welchem alle Tiere die Infusion an 5 Tagen jeder Woche erhielten. Bei einem 70 kg schweren Menschen entspräche diese Dosis 210 ml täglich und 3150 ml im Zeitraum von 3 Wochen. Anschließend wurden die Tiere in unterschiedlichen Zeitabständen getötet und die Organe histologisch untersucht.
Die Lebern aller Mäuse wiesen relativ schwere Veränderungen auf. Lindblad fand dilatierte Leberkapillaren sowie Zellproliferationen und Infiltrationen. Von atrophischen Leberzellen, die zumeist kein oder nur sehr wenig Glykogen enthielten, bis hin zu degenerativen Zellveränderungen und Nekrosen, reichte das histologische Spektrum der Veränderungen. Die Leberzellen der Kaninchen waren vakuolisiert und geschwollen. Vereinzelt fand der Untersucher Kerndegenerationen sowie Nekrosen mit Zellinfiltrationen. Bei den Hunden war die Leber makroskopisch vergrößert. Histologisch zeigte sich bei allen Versuchstieren ohne Unterschied, ob sie unmittelbar nach Abschluß der Infusionen oder erst 4,5 Monate danach getötet wurden, eine ausgeprägte und ausgedehnte hydropische Degeneration der Leberzellen.
Auch die Nieren aller Tierspezies wiesen deutliche Verände-

rungen auf. Lindblad beschrieb eine auffallende Vakuolisation der Epithelzellen in den Glomeruli bei Mäusen, ausgedehnte hydropische Degenerationen der Epithelzellen in den proximalen Tubuli bei den Kaninchen und partielle Destrukturierung der Glomeruli sowie Proliferation der Endothelzellen der Glomeruli bei den Hunden.
Weitere Organe wie Ovar und Nebennieren der Hunde ließen Kernpyknose, Vakuolisierung, Zellschwellungen und Zelldegenerationen erkennen.
Lindblad glaubte dabei an einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Substitutionsgrad von HÄS und seiner Eliminationsgeschwindigkeit aus dem Serum sowie der Speicherung in den Geweben (siehe 5.3.).
Lindblad untersuchte in diesem Zusammenhang auch die Wirkung der Hydroxyäthylgruppen und injizierte Ratten als Vergleich zu HÄS Hydroxyäthyldextran (MG: 78000; SG: 0,03) in einer Dosierung von 3 g/kg Körpergewicht (82). 5 Monate nach der letzten Gabe zeigten die Leberzellen zwar eine Vakuolisierung, aber Anzeichen ungünstiger Auswirkungen waren nicht zu erkennen. Daraus schloß Lindblad, daß nicht der Hydroxyäthylsubstituent als solcher die Zellen schädigt, sondern daß das HÄS-Molekül oder seine Metaboliten für die toxische Wirkung verantwortlich sind.
Lindblad vermerkte in dieser Arbeit, daß die verwendete HÄS "die Leber schwer und irreparabel" schädigt. Die Mehrzahl der sonstigen Veränderungen seien als eine Überbeanspruchung des RES anzusprechen. Hier zog der Untersucher aus seinen histologischen Untersuchungen indirekt den Schluß einer Funktionseinbuße des RES durch die Infusion von HÄS.

5.6. Histologische Untersuchungen unter Einfluß von Gelatineplasmaexpandern

Histologische und physiologische Untersuchungen unter dem Einfluß von Gelatineplasmaexpandern sind nur ganz vereinzelt angestellt worden. Die wenigen durchgeführten Arbeiten befassen sich fast stets in erster Linie mit Veränderungen am Nierenparenchym.

Eine Arbeit von Griem, Czok und Lang über verschiedene Plasmaexpander vom Gelatinetyp, so unter anderem auch der Oxypolygelatine führte schon 1964 zu einigen, auch heute noch interessanten Ergebnissen (41, 42, 43).

In einer Versuchsserie erhielten Ratten das Blutersatzmittel Gelifundol in einer Dosis von 3,7 ml/100 g Körpergewicht innerhalb von 24 Stunden intraperitoneal injiziert. Diese Dosierung entspräche bei einem 70 kg schweren Menschen einer Infusionsmenge von ca. 2600 ml.

Sechs Tiere erhielten diese Menge täglich an 5, sechs weitere Tiere an 8 aufeinanderfolgenden Tagen. In einer zweiten Versuchsserie bekamen die Ratten an 3 Tagen hintereinander jeweils 2,7 ml/100 g Körpergewicht intravenös verabreicht. Nach dieser Dosierung bekäme ein 60 kg schwerer Mensch etwa 1600 ml des Plasmaexpanders infundiert.

Dann wurden die Tiere in gleichen Zeitabständen getötet und ihre Organe histologisch untersucht. Die Untersucher stellten von den Organen Gefrier- und Paraffinpräparate her, die mit Scharlachrot-Hämatoxylin, Hämatoxylin-Eosin und nach der Methode von Mallory angefärbt wurden.

Bei den pathologisch-histologischen Untersuchungen des Leber-, Herz- und Milzgewebes konnten die Autoren weder degenerative noch entzündliche Organveränderungen nachweisen.

Für unsere spezielle Betrachtung sind die von der Gruppe gefundenen histologischen Änderungen im Nierenparenchym von geringerem Interesse. Dort fanden sie vakuolige Veränderungen an den Nierenhauptstücken, wobei der Grad dieser Veränderungen von der Anzahl der Injektionen und von der Menge des infundierten Gelatinepräparates abhing. Gemessen wurde speziell der

durchschnittliche Vakuolendurchmesser. Alle vakuoligen Erscheinungen an den Zellen des Nierengewebes waren jedoch trotz der extrem hohen Dosen reversibel. Im Laufe der Zeit konnte in den histologischen Präparaten eine vollständige Restitutio ad integrum beobachtet werden.
Noch einmal muß erwähnt werden, daß keine der am Nierengewebe gefundenen Veränderungen an den übrigen Organen nachgewiesen werden konnte.
Dieselbe Forschergruppe untersuchte in weiteren Arbeitsgängen auch die Auswirkungen auf die Gewebe unter Einfluß der Gelatinepräparate Hämaccel und Plasmagel (41, 42, 43). Bei keinem dieser Präparate konnten im Leberparenchym degenerative oder entzündliche Veränderungen nachgewiesen werden. Auch bei den Milzgewebsproben konnten keine von der Norm abweichende Entartungserscheinungen oder Ablagerungen festgestellt werden.

Eine weitere Untersuchung morphologischer Veränderungen in Organen von Ratten wurde von Kief durchgeführt (65).
Dabei erhielten die Tiere intraperitoneale Infusionen von 2,0 ml 5 %iger Gelatinelösung pro 100 g Körpergewicht oder dieselbe Menge an degradierter Gelatine mit einem Molekulargewicht von 31000.
Der Untersucher fand, daß größere Moleküle der Gelatinepräparationen nicht im Ultrafiltrat der Nieren auftraten und statt dessen vom RES abgebaut wurden. Dementsprechend war makroskopisch die Milz der Tiere vergrößert und bekam ein transparentes Aussehen. Besonders deutlich waren diese Befunde 38 und 48 Stunden nach der Injektion zu erheben. Auch die Leber dieser Tiere zeigte nachweisbare Veränderungen. Dabei bestand auch ein deutlicher Unterschied zwischen 5 %iger und degradierter Gelatine (MG: 31000). Native, 5 %ige Gelatine war in den Kupfferschen Sternzellen noch 72 Stunden nach Injektion nachweisbar, wogegen 48 Stunden nach Applikation degradierte Gelatine nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Der Nachweis wurde dabei fluoreszenzmikroskopisch mit fluoresceinmarkierter Gelatine, welche man den Tieren applizierte, geführt.
Bemerkenswert ist ferner, daß beide Formen von Gelatinepräpa-

raten mit dieser Methode nur in den Kupfferschen Sternzellen, nicht aber in den Leberparenchymzellen selbst gefunden wurden. Dieser Befund sprach sehr deutlich für den Abbau dieser Substanzen im RES.
Ganz ähnliche Befunde wie in der Leber wurden in den abdominellen Lymphknoten 48 und 72 Stunden nach Injektion erhoben. Eine vom Autor nicht quantitativ angegebene, aber qualitativ als erheblich zu bezeichnende Menge von 5 %iger Gelatine, war in den endothelialen Zellen der cortikalen und intermediären Sinus der Lymphknoten noch zu finden. Die degradierte Gelatine wurde in den Lymphknoten nicht in vergleichbar langen Zeiträumen gespeichert.
In derselben Studie fand Kief ebenfalls wie schon Griem, Czok und Lang (41, 42, 43) die Vakuolisierung von Tubuluszellen der Nieren, welche bezüglich des RES, wenn überhaupt, so höchstens eine nur untergeordnete Bedeutung erlangen dürfte und deshalb hier nicht ausführlicher erläutert werden soll.

Vergleichende histologische Untersuchungen nach wiederholten intravenösen Injektionen von modifizierter Flüssiggelatine und isogenem Blutplasma führte Cottier bei Mäusen durch (24). Die Tiere erhielten im Abstand von 12 Stunden täglich zweimal 1,5 ml modifizierte Flüssiggelatine pro 100 g Körpergewicht an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Einer Gruppe von Tieren wurde nur einmalig 2 mal 1,5 ml innerhalb von 24 Stunden infundiert. Anschließend wurden die Tiere in Abständen von 2 Stunden, 24 Stunden und 21 Tagen nach der letzten Injektion getötet und die Organe Herz, Milz, Leber und Nieren histologisch untersucht. Dabei fand Cottier eine geringfügige Hyperplasie in der Milz mit leicht vergrößerten Keimzentren 2 und 24 Stunden nach der letzten Injektion. Nach 21 Tagen zeigte sich eine etwas verstärkte plasmocytäre Infiltration der Milz. 2 Stunden nach der letzten Infusion wurde eine "kaum erkennbare Schwellung der Retikulumzellen der Milz und der Kupfferschen Sternzellen der Leber" beschrieben. Die Nierenschnitte wiesen eine unerhebliche und reversible hyalintropfige Umwandlung der Hauptstückepithelien auf, die zum

Teil mit einer Schwellung und leichten Vakuolisierung verbunden war.
Insgesamt gelang es Cottier aber nicht, signifikante Unterschiede zwischen den mit modifizierter Flüssiggelatine belasteten Tieren und denjenigen, die isogenes Citrat-Blutplasma in derselben Dosierung erhalten hatten, nachzuweisen.

Wie schon die Ergebnisse der Arbeiten von Griem, Czok und Lang (41, 42, 43) zeigten, kann auch nach Cottiers Studie (24) von einer Speicherung der modifizierten Flüssiggelatine im System des RES mit Schädigung der Zellen nicht ausgegangen werden. Der Verdacht auf eine zwar zeitlich begrenzte Speicherung bleibt natürlich bestehen; bestanden doch eine leichte Schwellung der Retikulumzellen der Milz und der Kupfferschen Sternzellen der Leber. Die angedeutete lymphatische Hyperplasie in der Frühphase und die leichte plasmocytäre Infiltration der Milz in der Spätphase konnte von Cottier nicht sicher beurteilt werden.

Eger untersuchte an Wistarratten unter anderem die Veränderungen der Leber und Nieren nach Infusion harnstoffvernetzter Gelatine, modifizierter Flüssiggelatine und anderen Plasmaexpandern (31).
Die einmalige Gabe dieser Kolloide in einer Dosierung von 1, 2, 5 und 10 ml pro 100 g Körpergewicht erzeugte ein beträchtliches Ödem der Leber und Nieren, erkennbar an der Gewichtszunahme der Organe sowie an ihrem Wassergehalt. Auch histologisch zeigten sich entsprechende Veränderungen als blasige, wabige Auflockerung des Cytoplasmas und eine Schwellung der Leberzellen, die meist im Läppchenzentrum begann und nach der Peripherie fortschritt. Das histologische Bild des Zellödems glich sich bei allen getesteten Plasmaexpandern. Das Bild des Nierenepithelödems wies für die einzelnen kolloidalen Substanzen morphologisch charakteristische Bilder auf (31).
Auch diese Arbeit deutet auf eine zumindest vorübergehende mögliche Beeinflussung des RES nach Infusion von Gelatine-

plasmaersatzlösungen hin. Ein sicherer Schluß auf die negative Funktionsbeeinflussung des RES kann daraus allerdings auch nicht gezogen werden.

5.7. RES: Morphologie, Begriff und Funktion

Im neunzehnten Jahrhundert entdeckte man, daß bestimmte Zellen im Organismus eine intensive phagocytotische Aktivität aufweisen. Später, nachdem die ersten komplexen synthetischen Farbstoffe entwickelt wurden, konnte man nachweisen, daß diese Zellen mit hoher Phagocytoseaktivität ein im Körper weit verbreitetes Zellsystem bilden, welches durch die gemeinsame Fähigkeit der Zellen zur Phagocytose kolloidaler Farbstoffe und partikulärer Substanzen charakterisiert wurde. Dabei beschrieb man gleichzeitig die morphologische Verschiedenheit dieser Zellen. Niemand wußte genau wie man dieses Zellsystem begrifflich fassen sollte. Die besondere Häufung dieser phagocytierenden Zellen in den Endothelien von Leber, Lymphknoten und Milz veranlaßte Landau und Mc Nee 1913 Begriffe wie "Milzapparat" oder "endothelialer Stoffwechselapparat" vorzuschlagen (75). Später 1924 war es dann Aschoff, der die Bezeichnung "reticulo-endotheliales System" benutzte (3).
Die Zellen mit direktem Kontakt zu Blut oder Lymphe faßte er unter dem Namen "Retikulo-Endothel" zusammen. Retikulumzellen und Retikuloendothel besaßen nach damaliger Beobachtung die gemeinsame Fähigkeit zur Phagocytose sowie zur Bildung argyrophiler Fasern. Es wurde angenommen, diese beiden Zelltypen seien miteinander identisch.
Aschoffs "retikuloendotheliales System" wurde aus 4 Strukturen gebildet:

1. Retikulumzellen in der Pulpa der Milz, der cortikalen Follikel sowie dem Trabekelwerk von Lymphknoten und anderen lymphatischen Geweben.
2. Retikuloendothel von Lymph- und Milzsinus, sowie dem Retikuloendothel der Kapillaren von Leber, Knochenmark, Nebennierenrinde

und Hypophysenvorderlappen.

3. Histiocyten des Bindegewebes (heute als Gewebsmakrophagen beschrieben).
4. Milzphagocyten und Bluthistiocyten (heute werden diese Zellen als cirkulierende Makrophagen oder Monocyten betrachtet).

In der Folgezeit nach Aschoff blieb die von ihm geprägte Bezeichnung "retikuloendotheliales System" umstritten, und es folgten nach weiteren Erkenntnissen Neuformulierungsvorschläge. Roulet und Rössle bezeichneten die Retikulumzellen des Lymphknotenparenchyms als "Retothelium" (119, 120); Fresen bevorzugte nach seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen den Begriff "retotheliales System" - dabei rechnete er das Gefäßendothel nicht zum RES (36). "Histiocytäres Zellsystem" schlug Kiyono schon 1920 vor (66). Paul Chevalier hat 1960 vom "L'erreur du terme réticuloendothélial" geschrieben und selbst die Bezeichnungen "mononuclear cell system" oder "macrophage system" gewählt (21).

Aus praktischen Gründen schlug Stuart 1970 vor, das RES als System folgender 3 Komponenten zu betrachten (142):

1. Die Retikulumzellen, welche die argyrophilen Strukturbestandteile darstellen.
2. Die phagocytierenden Endothelzellen, welche in den Blutkapillaren der Leber sowie entlang der Sinusoide von Milz, Knochenmark und Lymphknoten gefunden werden. Auch die endothelialen Zellen entlang der Kapillaren von Nebennieren und Hypophysenvorderlappen gehören hierher; ihre phagocytotische Aktivität ist jedoch sehr begrenzt.
3. Die Makrophagen, die in Anzahl in Lymphknoten, Milz und Tonsillen gefunden werden.

Ergänzend sei noch einmal bemerkt, daß diese Zellen in erster Linie auf funktioneller Grundlage und weniger nach anatomisch-morphologischen Gesichtspunkten als ein Zellsystem aufzufassen sind. Solange auch nicht feststeht, daß alle Gewebsmakrophagen, einschließlich der zum RES gehörenden Kupfferschen Sternzellen (3) von Monocyten des Knochenmarks abstammen, wird deshalb empfohlen (17), den Oberbegriff "reticuloendotheliales System" einer Klassifizierung der Makrophagen als "mononukleäres Phagocytensystem" (20) vorzuziehen.

Bis zum Beginn der fünfziger Jahre bestand wenig Aktivität in der weiteren Erforschung des RES. Es waren Biozzi et al., denen es zu diesem Zeitpunkt gelungen war, ein verläßliches quantitatives Verfahren zu entwickeln (13), mit dem sie in der Lage waren, über die Bestimmung der Eliminationskinetik intravenös verabreichter Kolloide die phagocytotische Aktivität des RES zu messen. Die Autorengruppe fand, daß die Eliminationsrate von Kohlesuspension in Form einer Spezialtusche aus dem Blut verschiedener Tierspezies direkt proportional der Kohlekonzentration im Blut ist (6).

Die Kinetik der Phagocytose aller Kolloide, die den gestellten Anforderungen entsprachen, glich sich in den wesentlichen Punkten (s.u.).
Viele verschiedene Kolloide fanden Verwendung, so z.B. Tusche und Kohle (14, 47), an Saccharide gebundenes Eisenoxid (10), Gold (19, 46, 134, 158, 159) und hitzeaggregiertes Serumprotein, welches mit J^{131} markiert wurde (7, 8, 46) sowie Lipidemulsionen (78). Wenn solche kolloidalen Substanzen intravenös verabreicht werden, können sie den Kreislauf bzw. Organismus nicht verlassen, bevor sie nicht vom RES phagocytiert werden (8). Deshalb bildet die Clearancerate ein direktes Maß der Phagocytoseaktivität des RES. Aus diesem Grunde müssen kolloidale Suspensionen, die für solche Messungen verwendet werden, folgende Bedingungen erfüllen (8):
Die kolloidalen Partikel sollten ausschließlich durch die

Makrophagen des RES, die entlang der Blutgefäße angeordnet sind, phagocytiert werden. Dabei muß die Größe der Partikel so bemessen sein, daß diese nicht durch die Kapillarwand wandern oder den Kreislauf auf einem anderen Wege verlassen können. Weiterhin sollte die Partikelgröße homogen sein; die Partikel sollten im Kreislauf des Organismus stabil sein und weder für Makrophagen noch für den Organismus als Ganzen toxisch sein.

Ebenso komplex wie der Aufbau des gesamten Zellsystems sind die Aufgaben des RES. Es dient der Aufnahme, Speicherung und Inaktivierung verschiedenartigster Noxen. Dabei phagocytieren die Zellen alterierte Gewebspartikel, geschädigte Erythrocyten, zirkulierende Tumorzellen und körperfremdes organisches- und anorganisches korpuskuläres Material (145). An löslichen Substraten nehmen insbesondere die Kupfferschen Sternzellen denaturierte Eiweißkörper, Hämoglobin, Immunkomplexe und Bilirubin auf. Auch am Lipoproteinstoffwechsel, an der Biotransformation von Arzneimitteln und am Abbau bakterieller Lipopolysaccharide (Endotoxine) sowie anderer toxischer Substanzen sind die Zellen des RES beteiligt. Beim anabolen und kathabolen Eisenstoffwechsel spielen diese Zellen ebenfalls eine Rolle. Schon seit längerem findet das RES als ein wichtiger Ort der Einleitung immunologischer Abwehrmechanismen die Aufmerksamkeit der Immunologen (142). Dabei scheint die Interaktion von Makrophagen mit Antikörper bildenden Zellen eine wichtige Rolle zu spielen. Möglicherweise besteht in der Fähigkeit zur Diskrimination die wohl eigenartigste Eigenschaft der Makrophagen. Unterscheiden können diese Zellen offensichtlich zwischen alt und neu, zwischen normalem und zerstörtem Gewebe sowie zwischen körpereigenem und fremdem Material (142). Wie die Zellen in der Lage sind, dies zu tun, ist noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Opsonine und der Zellmembran eigene Fähigkeiten könnten dabei eine wichtige Rollen spielen.

Eine weitere wichtige Bedeutung erlangt das RES bei der Erforschung der Carzinogenese. Hier wird eine Beteiligung des Zellsystems durch Speicherung carzinogener Substanzen (z.B. Thorotrast) sowie durch die Gewebsreaktionen in Gegenwart carzinogener Stoffe angenommen. Nur beispielhaft soll hier die Arbeit von Salkey et al. zeigen, wie das RES in engen Zusammenhang mit der Entwicklung von Neoplasien gebracht werden kann (124). Die Arbeitsgruppe bestimmte die phagocytotische Aktivität des RES bei 53 Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. Sie fanden eine signifikante Zunahme der Clearancerate für ihre verwendete Fettemulsion bei den meisten der Patienten im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen. So betrug die Halbwertszeit bei den gesunden Probanten 6 bis 7 Sekunden, bei einigen Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden nur 2 bis 3 Sekunden. Vergleichbare Ergebnisse brachte die Arbeit von Sheagren et al. (133). Sie verglichen die Clearanceraten von hitzeaggregiertem Serumalbumin bei Patienten mit M. Hodgin mit denen gesunder Versuchspersonen. Bei letzteren waren 50 % der initialen Dosis nach ca. 15 Sekunden aus dem Blut verschwunden, bei den Patienten in fortgeschritteneren Stadien der Hodgkinschen Erkrankung schon nach 9 Sekunden.

Diese Ergebnisse lassen annehmen, daß die phagocytotische Aktivität des RES durch das Vorhandensein neoplastischer Erkrankungen stimuliert wird. Stuart (142) beschrieb 1970 unter anderem die Freisetzung RES-stimulierender Produkte aus Tumornekrosen oder Unterschiede von Isoantigenen bei Wirt und Tumor als mögliche Ursachen für die Änderung der Aktivität des RES.

Der Aktivitätsgrad des RES bei der Phagocytose aller oben beschriebenen Substrate wird durch viele Einflüsse modifiziert. Im einzelnen zählen zu diesen Faktoren:

Dosierung (58) und Größe der Partikel (28) des Testmaterials, Leberdurchblutung (7), Ernährung (62), Opsonine (59) sowie Stimulation oder Depression des RES durch andere Einflüsse (1, 53,

108, 117, 122, 131, 143).
Dabei gilt es zu beachten, daß es sich bei dem Vorgang der Phagocytose um einen energieabhängigen Prozeß handelt (63).

Die Kenntnis von Einflüssen, welche das RES stimulieren oder deprimieren ist deshalb von grundlegender Bedeutung für die Homöostase des gesamten Organismus.
Eine Stimulation des RES kann durch eine ganze Reihe komplexer Substanzen induziert werden. Einige von Ihnen besitzen wichtige Nebenwirkungen auf lymphoide Zellen sowie auf das endokrine System. Aus praktischen Erwägungen kann man diese Stoffe unter die Oberbegriffe Hormone, Produkte von Mikroorganismen und einfache Lipide subsummieren.
Schon 1935 fand Nicol (104), daß Östrogene die Aktivität von Phagocyten im Endometrium des Uterus von Guinea-Schweinen steigern. Er folgerte dies aus der wachsenden Aufnahme- und Konzentrationsfähigkeit dieser zum RES gehörenden Zellen für Typanblau unter dem Einfluß von Östrogenen. Nachfolgende Studien haben dann gezeigt, daß das gesamte RES auf den stimulierenden Reiz von östrogenartigen Stoffen mit erhöhter Aktivität reagiert. Diäthylstilboestrol und Östradiolmonobenzoat stimulieren das RES stark, wie an der gesteigerten Clearancerate für kolloidale Kohle gezeigt werden konnte (100, 102, 103).
Unterschiedliche Östrogenderivate zeigten verschiedene Wirksamkeit bei der Aktivitätssteigerung des RES, unabhängig von ihrer östrogenen Potenz. Die minimale Dosis von Diäthylstilboestrol, die bei Mäusen zu einer Stimulation des RES führt, liegt bei 0,1 mg und ist damit 100 mal größer als diejenige Dosis, welche eine östrogene Wirkung im eigentlichen Sinne induziert (101).

Eine merkliche Steigerung der phagocytotischen Aktivität sowie der Proliferationsrate des RES folgt auf die intravenöse Verabreichung von Zymosan, einer unlöslichen Fraktion aus den Zellwänden von Hefezellen (142).

Die Zusammensetzung von Zymosan ist nicht konstant. Versuche der Reinigung und Definition dieses Materials führten zur Aufbereitung von Lipid-, Glucan- und Proteinfraktionen. Der Glucan-Anteil, ein hochverzweigtes Polysaccharid mit bekannter chemischer Struktur, führt nach intravenöser Gabe zu einer mäßigen Steigerung der RES-Aktivität.
Kelly et al. untersuchten unter anderem die Proliferation von RES-Zellen der Leber nach intravenöser Verabreichung von Zymosan und Östrogenen (64). Dazu bestimmten sie die DNS-Syntheserate nach Anwendung der Kolloide bei Mäusen. Nach den aufwendigen Aufarbeitungen sind mit großer Wahrscheinlichkeit Uferzellen in der Leber für die gefundenen Anstiege der DNS-Syntheseraten nach Gabe der stimulierenden Kolloide verantwortlich.

Weitere Stimulantien des RES sind verschiedene Stoffe bakterieller Herkunft. So findet eine Anregung des Systems durch Endotoxine beispielsweise von E. Coli statt; auch Lipidextrakte von Mycobakterien, abgetötete aber intakte Bakterien wie z.B. Typhusimpfstoff oder abgeschwächte Mycobakterien im BCG-Impfstoff stimulieren das RES (142). Das anaerobe Corynebakterium parvum ist nach intravenöser Gabe eines der stärksten Aktivatoren des RES. Prévot fand, daß diese Mikroorganismen speziell eine lymphoreticuläre Hyperplasie induzieren (112). Am 8. Tag nach intravenöser Verabfolgung der Anaerobier stieg die Phagocytoseaktivität des RES bei Mäusen auf das neunfache, verglichen mit den Kontrolltieren. Die Aktivitätsbestimmung erfolgte dabei mit dem Carbon-Clearance-Test.

Schließlich gelten noch Emulsionen einiger einfacher Lipide als das RES stimulierend. Es zeigte sich, daß die intravenöse Injektion von Glyceryltrioleat die Phagocytoseaktivität des RES steigert (142). Äthyloleat verursachte dagegen eine signifikante Depression des Zellsystems. Die Lipide, mit der am stärksten stimulierenden Wirkung, sind die Triglyceride

Tricaprin und Triolein (142). Cooper (23) fand, daß J^{131}-markiertes Triolein in der Lunge und Leber abgebaut wird und meinte in einer Arbeitshypothese, die chemische Struktur des Fettsäureradikals sei für die stimulierende Aktivität der Triglyceride verantwortlich.

Eine Steigerung der Aktivität des RES ist also durch verschiedenste Faktoren möglich. Betrachtet man noch einmal die Funktion des Systems als eine erste Abwehrreaktion des Organismus, so erscheint es geradezu notwendig, daß diese Zellen in ihrer Aktivität stimulierbar sein müssen, um den unterschiedlichen Anforderungen, die zu verschiedenen Zeitpunkten an das RES gestellt werden, gerecht werden zu können. Deshalb ist die Untersuchung einer Verminderung der Aktivität dieses Zellsystems mit grundlegenden Schwierigkeiten belegt. Cappell war 1939 noch der Auffassung, daß eine wirkungsvolle Aktivitätsminderung des RES durch Blockierung eine "physiologische Unmöglichkeit" darstelle (18). Stiffel zeigte mit seiner Arbeit (141), daß einmalige Injektionen großer Dosen inerter Kolloide wie Thorotrast, an Saccharide gebundenes Eisenoxid und Kohle eine vorübergehende Blockierung des RES erzeugen. 24 bis 48 Stunden nach der Blockierung hatte sich der Funktionszustand der Zellen wieder normalisiert. Murray (99) blockierte in seinen Versuchen das RES mit verschiedenen kolloidalen Substanzen und testete die Wirksamkeit der Blockierung mit einer nachfolgenden Injektion einer Tracer-Dosis, eines gleichartigen oder verschiedenen Kolloids. Es konnte gezeigt werden, daß eine Blokkierung des RES nur dann auftrat, wenn die Oberflächeneigenschaften von blockierender Substanz und Tracerkolloid einander glichen. Benutzte man z.B. Kohle als Blockierungsagens, so entstand keinerlei Einfluß auf die Clearance von Chromphosphat, welches in Salzlösung suspendiert wurde. Verwandte man zur Blockierung aber in Gelatine stabilisierte Kohle, so war die Clearance einer nachfolgenden Tracer-Dosis von Chromphosphat verzögert, wenn dieses ebenfalls mit Gelatine stabili-

siert war.
Eine ganze Reihe solcher Arbeiten zeigten die schon beschriebene Fähigkeit des RES zur Diskriminierung auf. Offensichtlich kann es zwischen einigen Kolloiden unterscheiden.

Cholesterinester werden ebenfalls vom RES phagocytiert, wobei Cholesterinoleat eine nachhaltige Depression der RES-Funktion bewirkt, wenn man es in einer hohen Dosis zuführt (142). Unter den Lipiden zählen auch die Alkylester von Fettsäuren zu den das RES blockierenden Substanzen. Schon eine relativ geringe Menge reicht aus, um die Zellen stark in ihrer Aktivität zu dämpfen.

Eine andere Substanzklasse, nämlich die Corticosteroide, sind in größeren Dosen als immunsupressiv bekannt. Sie blokkieren das RES und führen zur Auflösung des lymphatischen Gewebes. Heller zeigte schon 1955, daß Cortison bei Ratten die Phagocytoseaktivität des RES unterdrückt (52). Auch die Erholungsphase des RES, nach Blockierung mit Thorotrast war unter Cortison verzögert.

Nicht nur intravenös zugeführte Substanzen sind in der Lage das RES in seiner Funktion zu beeinträchtigen. Verschiedene Arbeiten zeigen, daß ganz unterschiedliche traumatisierende Einflüsse wie Verbrennungen, Blutverlust, Schlagverletzungen, intestinale Ischämien und Operationsstress die Funktion des RES negativ beeinflussen (1, 108, 117, 122, 131). Aus diesen Studien kann man ableiten, daß die Hemmung des RES eine generelle Erscheinung nach schweren traumatischen Einwirkungen darstellt. Schmidt und Grundfelt, wie auch Altura und Hershey stellten fest, daß der Grad der Inaktivierung dabei proportional zum Schweregrad des traumatischen Ereignisses ist (1,130). Die Depression, die während der postoperativen Phase auftritt, wird gefolgt von einer sekundären Überfunktion (87, 132). Dabei scheint die Dauer und Ausdehnung des operativen Eingriffes ebenso eine Rolle zu spielen wie das Vorliegen eines

erniedrigten systolischen Blutdruckes (30).

Auch bestimmte Narkoseverfahren führen zu einer Blockierung des RES (29, 53, 85). Hempel et al. neigen dabei aber zu der Ansicht, die RES-Funktion werde ebenso unspezifisch durch Operationsstress beeinflußt (53).

Bisher noch nicht aufgeführt wurden die Prostaglandine, welche verschiedene immunologische Vorgänge beeinflussen. So inhibieren Prostaglandine vom Typ E die Zytotoxizität und mitogene Transformation von Lymphocyten (54, 136). Dieselbe Gruppe von Prostaglandinen besitzen bei Entzündungsvorgängen eine regulatorische Funktion (11).
Der Einfluß von Prostaglandinen auf die phagocytotische Aktivität des RES erscheint jedoch widersprüchlich. Loose und Di Luzio (84) fanden keine signifikante Veränderung der Phagocytoseaktivität des RES bei Mäusen, die sie mit PGE 1 behandelten. Cox und Karnovsky (25) berichten, daß die Injektion von Prostaglandinen des Typs E 1 die Phagocytose inhibierte.
Aus den Untersuchungen verschiedener Laboratorien, welche die Auswirkungen von Prostaglandinen auf die Phagocytoseaktivität peritonealer Makrophagen bei Mäusen untersuchten, ergaben sich eine weitere Reihe aufschlußreicher Ergebnisse. Einige Autoren (25, 84, 110, 152, 153) arbeiteten mit relativ hohen Prostaglandindosen im Bereich von 10^{-3} bis 10^{-1} mg/ml und fanden eine Inhibition der Phagocytose dieser Makrophagen.
Razin et al. (113) untersuchten die Wirkung der Prostaglandine PGE 2, PGF 1 alpha, PGF 2 alpha und PGA 1 auf die Phagocytoseaktivität von peritonealen Makrophagen bei Mäusen. Als Testsubstanz verwandten sie spezifisch vorbehandelte Schaferythrocyten (113). Wichtig bei ihrer Untersuchung war ferner die Dosierung der Prostaglandine. Sie wurden im Gegensatz zu den bisherigen Arbeiten in physiologischen Konzentrationen (10^{-10} bis 10^{-2}mg/ml) verabreicht. Bei verschiedenen Temperaturen fanden sie für alle Prostaglandine eine

Zunahme der Phagocytoseaktivität. Allerdings war der Grad der Aktivitätssteigerung für die verschiedenen PGE-Typen unterschiedlich. In den höheren Konzentrationsbereichen (größer 10^{-4}mg/ml) fanden auch sie die Phagocytose inhibiert.
Der Mechanismus, über welchen die Prostaglandine auf die Phagocytose Einfluß gewinnen, ist bisher nicht bekannt. Möglicherweise spielen Veränderungen der Zelloberfläche durch die Prostaglandine dabei eine Rolle (113).

Um ein vollständiges Bild über die Ursachen einer Phagocytoseverminderung oder -steigerung des RES zu gewinnen, müssen heute jene humoralen Faktoren, welche unter dem Begriff "Opsonine" zusammengefaßt werden, erwähnt werden. Di Luzio et al. (27, 123) haben einen Test entwickelt, mit welchem eine quantitative Aussage über den Opsoningehalt eines bestimmten Serums gemacht werden kann. Sie fanden z.B. bei Karzinompatienten, die eine beschleunigte Lipidclearance aufwiesen, einen stark verminderten Opsoningehalt (125). Möglicherweise ist das Fehlen von Opsoninen für eine mangelhafte Phagocytoseaktivität des RES verantwortlich. Auch der Zusatz von Gelatine zu einer RE-Testemulsion führte zu einer Opsoninverarmung des Serums (123).

Sicher sind noch längst nicht alle Faktoren bekannt, die das RES in seiner Funktion positiv oder negativ beeinflussen. Bei der grundlegenden Bedeutung dieses Systems für den Organismus ist jedoch weiterhin die Notwendigkeit gegeben, nach der Qualität des Einflusses solcher Stoffe zu suchen, mit denen Mensch und Tier in Berührung kommen. Auch ökologische Faktoren könnten in diesem Zusammenhang Bedeutung erlangen.

5.8. Die Funktion des RES unter Einfluß von HÄS und OPG

Die klinische Bedeutung der oben beschriebenen Gewebspersistenz von HÄS und OPG bei Tier und Mensch ist zur Zeit nicht geklärt. Bei der Interpretation der histopathologischen Befunde in Abschnitt 5.5. und 5.6. neigt man dazu, den Schluß ziehen zu können, das RES müsse unter dem Einfluß unserer verwendeten kolloidalen Volumenexpander in seiner Funktion gestört werden. Wir wollten mit unserer Arbeit bewußt die Verhältnisse nicht aus der Sicht des Histopathologen betrachten, sondern die funktionelle Dynamik des Vorganges untersuchen und sehen, ob die nachgewiesene Speicherung der Kolloide im RES dessen Funktion tatsächlich beeinträchtigt.

Den Einfluß der Plasmaersatzstoffe HÄS, Gelatine wie auch des PVP auf die Aktivität des RES von Mäusen untersuchten schon Schildt et al. (129). Sie infundierten sowohl gesunden als auch gezielt durch Verbrennung traumatisierten Mäusen die genannten Kolloide in einer Dosierung von 20 ml pro kg Körpergewicht innerhalb von 60 Minuten. Die Kontrolltiere erhielten allogenes Plasma. Für die anschließenden in vivo Tests, die 1,3 und 6 Stunden nach Beendigung der Infusion durchgeführt wurden, benutzten die Autoren zwei verschiedene RES-Testsubstanzen. Mit ^{51}Cr markierten Kaninchenerythrozyten bestimmten sie die Clearance-Rate aus dem Blut und die Aufnahme sowie Verteilung in die Hauptorgane des RES; Endotoxin von Salmonella enteriditis diente als zweite Testsubstanz, um die Eliminationsgeschwindigkeit und Toxizität zu bestimmen.
Bei den nicht traumatisierten Mäusen war die Clearanceaktivität 1 und 3 Stunden nach der Infusion signifikant vermindert. Die verletzten Tiere zeigten eine Verminderung der Aktivität sogar noch 6 Stunden nach der Injektion. Die Kontrolltiere verhielten sich fast gleich wie solche, die gar keine Injektion erhalten hatten.

Auch die Eliminationsrate des Endotoxins war signifikant erniedrigt. Seine Toxizität steigerte sich signifikant 1 und 3 Stunden nach Infusionsende und war bei den vorgeschädigten Tieren noch intensiver. Innerhalb der verschiedenen Plasmaexpander bestanden nur graduelle Unterschiede in ihrer Wirkung.
Die Autorengruppe untersuchte auch in einer in vitro Studie noch die Phagocytose der Lebermakrophagen. Erfolgte die Incubation der Leberproben in allogenem Plasma ohne Plasmaexpander, so vergrößerte sich die Phagocytoseaktivität um das Vierfache. Plasma, welches eines der Kolloide enthielt, erhöhte die Aktivität nicht signifikant.

Aus dieser Arbeit geht hervor, daß die verwendeten Kolloide das RES bei Mäusen in seiner Aktivität hinsichtlich der Phagocytose hemmen. Schildt et al. (129) sehen ihre Ergebnisse unter anderem durch die Untersuchungen von Gruber (45) gestützt. Dieser fand unabhängig vom jeweiligen Plasmaersatzstoff unterschiedlich große Mengen in Leber, Milz und Knochenmark. Alle übrigen histopathologischen Befunde könnten hier ebenso aufgezählt werden (s. 5.5. und 5.6.)

Unsere eigenen Untersuchungen führten wir an gesunden Versuchspersonen durch. Die verwendeten Plasmaersatzstoffe HÄS und OPG dosierten wir mit 10 ml pro Kilogramm Körpergewicht, was bei einem Durchschnittsgewicht unserer Probanten von 69 kg einer Infusionsmenge von ca. 700 ml entsprach. Verabfolgt wurde die Infusion innerhalb von 60 Minuten. Erwähnt sei noch, daß wir eine Plasmasubstitution im strengen Sinne nicht durchführten, da zuvor kein Aderlaß vorgenommen wurde. Als Testsubstanz diente uns das von Lemperle und Reichelt (78) beschriebene Lipofundin.
Die Clearance-Rate für HÄS war unmittelbar nach, sowie 2 Stunden nach Infusionsende signifikant gegenüber derjenigen erhöht, welche vor der Infusion gemessen worden war.
Nach der OPG-Infusion konnte eine signifikante Verkürzung der Halbwertszeiten weder unmittelbar nach, noch zu späteren

Zeitpunkten bestimmt werden. Jedoch ergab sich bei 6 der 10 Versuchspersonen eine geringe Verbesserung der Clearanceaktivität. Lediglich eine Versuchsperson zeigte keine, wenigstens geringe Beschleunigung der Lipofundin-Clearance. Eine signifikante Verschlechterung der Clearanceaktivität des RES konnte in keinem unserer vorliegenden Fälle nachgewiesen werden.
So bleibt zusammenzufassen, daß unsere Ergebnisse eine signifikante Zunahme der Phagocytoseaktivität des RES nach einer HÄS-Infusion zeigen; nach der OPG-Infusion ergab sich mindestens keine Blockierung der Aktivität, sondern eine geringe, wenn auch nicht signifikante Zunahme der Clearanceaktivität.
Somit stehen unsere Untersuchungsergebnisse im Widerspruch zu den Auswertungen von Schildt et al. (129) und sollten Anlaß dazu sein, diese erneut kritisch zu bewerten und weitere Untersuchungen dieser Art anzustellen. Dabei müßte gegebenenfalls auch der sicherlich schwierige Versuch der Erstellung einer anderen Methodik, als die der Bestimmung von Clearanceraten unterschiedlichster Substanzen zur Bestimmung des jeweiligen Funktionszustandes des RES in Erwägung gezogen werden.

An dieser Stelle sollten die Untersuchungen von Pillemer und Ross (111) nicht unerwähnt bleiben. Sie konnten zeigen, daß die Injektion von Zymosan und Dextran bei Tieren zu einer Senkung des Properidinspiegels führt. Parallel dazu verschlechterte sich die Resistenz der Tiere gegen Infektionen. Weitere Nachuntersuchungen z.B. von Rowley (121) und Westphal (154) bestätigten diese Ergebnisse. Die Zunahme der Infektionsgefährdung in Korelation zum Properidinspiegel im Serum zeigten u.a. auch Frank, Fine und Pillemer bei Tieren im hämorhagischen Schock (34).
Eger (31) stellte weiter fest, daß außer der Resistenzverschlechterung gegenüber Infektionen sich auch die Widerstandskraft gegenüber Intoxikationen unter den beschriebenen Bedingungen verändert. In Abhängigkeit von Dosierung und

Zeit nach Applikation erhöhte sich bei Ratten nach Injektion von Zymosan und Dextran die Empfindlichkeit gegenüber einer Allylalkoholintoxikation. Eger fand weiter, daß die auf Gelatinebasis beruhenden Plasmaersatzstoffe Haemaccel^{R}, Physiogel^{R} und Plasmagel^{R} eine umgekehrte Wirkung haben. Die Injektion der genannten Kolloide führte zu einer Resistenzsteigerung der Tiere sowie zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber einer Allyalkoholintoxikation.
Dieser Tatsache entsprachen auch die Ergebnisse der gleichzeitig gefundenen histologischen Veränderungen besonders in der Leber (s. Seite 21). Die aufgeführten Ergebnisse stehen mit den Auswertungen unserer eigenen Versuche im Einklang. So konnten wir zwar keine signifikante Steigerung der RES-Aktivität nach Gabe von OPG nachweisen, wie für den Plasmaexpander HÄS, jedoch kam es nach OPG-Infusion sicher nicht zu einer Beeinträchtigung der RES-Funktion. Die nach OPG-Gabe gefundenen Werte weisen sogar eher auf eine, wenn auch nicht signifikante Steigerung der RES-Aktivität hin. Die von den oben aufgeführten Autoren gemachte Entdeckung eines möglichen Zusammenhanges des RES-Funktionszustandes mit dem Peristonplasmaspiegel soll uns hier lediglich einen Hinweis dafür geben, daß der jeweilige Aktivitätsgrad des RES nicht unbedingt nur über die Phagocytoseaktivität alleine bestimmt werden kann. Es war jedoch nicht Ziel unserer Arbeit, diese Zusammenhänge zu erörtern.

6. Kritik der Methode - Schlüsse

Die phagozytotische Aktivität war es, die zur Entdeckung des RES führte. Die ausgeprägte Eigenschaft der Zellen zur Phagocytose bildet jetzt die Voraussetzung für die Lokalisations- und Funktionsdiagnostik mit Hilfe einer inzwischen großen Anzahl verschiedenartigster kolloidaler Substanzen. Insbesondere dient die Eliminationsgeschwindigkeit, mit der solche Kolloide aus dem Blutstrom entfernt werden, heute als Parameter der Phagocytoseaktivität des RES.
Längst nicht alle der heute bekannten Testkolloide können in der Diagnostik beim Menschen angewandt werden. Lemperle und Reichelt (78) beschrieben 1973 eine Testmethode, mit der von Braun (Melsungen) entwickelten Sojabohnenemulsion Lipofundin S, die sich gegenüber anderen Lipidemulsionen und jodmarkierten Albuminpartikeln als vorteilhaft erwies. Die relativ einfache Methode und die Möglichkeit zu intraindividuellen Vergleichsuntersuchungen durch häufige Verlaufskontrollen des jeweiligen Aktivitätsgrades des RES waren für uns wichtige Kriterien bei der Wahl der Testsubstanz für unsere Versuche an Menschen.

Eine entscheidende Grundvoraussetzung für die Phagocytose der Sojabohnenemulsion durch das RES ist die Andersartigkeit der Fettröpfchen im Vergleich mit Chylomikronen.
Von diesen unterscheiden sich die künstlichen Fettemulsionen durch ihre andersgeartete Oberflächenspannung. Theoretisch könnte sich natürlich diese im Serum ändern und eine verstärkte intravasale Lipolyse zur Folge haben. Bei Menschen wurden während der Zufuhr von Lipofundin S 20 gleichzeitig die freien Fettsäuren bestimmt (78). Tatsächlich kam es auch zu einer Erhöhung letzterer; der Anstieg war jedoch kurzzeitig und für die absolut zu eliminierende Fettmenge nur unerheblich. Somit wird angenommen (78), daß die Zufuhr größerer Fettmengen zu einer Überlastung des

Lipoproteid-Lipasen-Systems führt und dieses erst bei Langzeitinfusionen mit vermehrter Aktivität reagiert.
Trotzdem scheint dieser Tatbestand durch die an 10 Probanten durchgeführte Untersuchung noch nicht restlos ausdiskutiert. Weitere Arbeiten sollten noch zu einer endgültigen Klärung führen, ob nun diese Fettpartikel nicht doch denselben metabolischen Weg beschreiben wie die Chylomikronen und statt dessen tatsächlich ausschließlich durch die Zellen des RES phagocytiert werden.
In jedem Falle aber bleibt die Clearancerate der Lipofundin-Partikel unter HÄS-Infusion beschleunigt und ist unter OPG-Einfluß sicher nicht verzögert. Dies spricht auch bei einem evtl. nur partiellen Abbau im RES nicht gegen eine Steigerung der Aktivität dieses Systems.

Eine Veränderung der Oberflächenspannung der Fettpartikel im Serum könnte ebenfalls theoretisch zu einem Konfluieren der Lipidtröpfchen führen. Eine Verlegung von Lungenkapillaren oder Lebersinusoiden wäre als Folge denkbar. Dadurch könnte wiederum eine erhöhte Clearance vorgetäuscht werden. Auch diese Überlegung scheint zunächst nach den Angaben von Lemperle und Reichelt (78) eher unbegründet zu sein. Die weitere Diskussionswürdigkeit dieser Erwägung ist allerdings sicher noch nicht bestreitbar.
In diesem Zusammenhang müßte auch die Frage nach der Stabilität und Variabilität der Teilchengröße der Lipidpartikel während der Lagerung, Kühlung und Wiedererwärmung, sowie während des Transports gestellt werden. Auch eine Änderung der genannten Parameter auf diese Weise würde natürlich die Aussagekraft des Tests beeinflussen.

Daß der limitierende Faktor der Clearancerate nicht in der Größe der Leberdurchblutung zu sehen ist, wird durch die, auch von uns relativ hoch gewählte Lipofundindosierung gewährleistet.

Ob kurzzeitig aufeinander folgende Injektionen von Lipofundin per se eine Beeinträchtigung der Phagocytoseaktivität verursachen, ist eine weitere wichtige Frage. Aus diesem Grunde injizierte man Mäusen etwa die doppelte Testdosis einer von fünf zu prüfenden Fettemulsionen und führte anschließend Carbonclearance-Tests durch (78). Mit Ausnahme eines Präparates, das sich nicht mehr im Handel befindet, zeigten die getesteten Emulsionen keinen meßbaren Effekt auf die Phagocytosefunktion bei der Maus. Viele Versuchspersonen, bei denen der Lipofundin-Clearance-Test bereits nach 3 oder 6 Stunden wiederholt wurde, zeigten keine Änderungen der Clearanceraten (78).

Zur Messung der Aktivität des RES benötigt man stets eine sog. Testsubstanz, deren Clearancerate man ermittelt. Mißt man nun den Einfluß z.B. von kolloidalen Substanzen auf den Aktivitätsgrad, so darf nicht vergessen werden, daß sich unter Umständen das Testkolloid und das zu testende Kolloid in ihrer Clearancerate gegenseitig beeinflussen. So wäre es denkbar, daß über einen bestimmten Zeitraum die Clearance von Lipofundin gesteigert ist, während sie sich für HÄS oder OPG im gleichen Zeitabschnitt vermindert. Gleichzeitig könnte so die Aktivität des RES auch bezüglich anderer Funktionen erniedrigt sein, während die Clearancefunktion für die Testsubstanz gesteigert ist. Dabei muß insbesondere auch an solche Funktionen gedacht werden, die für uns zum augenblicklichen Zeitpunkt nicht meßbar sind.
Waddel et al. (151) konnten zeigen, daß die Fettclearance des RES nach Blockade mit Kohle nur unwesentlich beeinflußt wird. Lemperle und Reichelt (78) erzielten bei Ratten nach Injektionen stimulierender und blockierender Substanzen sowohl mit dem Carbonclearance-Test als auch mit dem Lipofundin-Clearance-Test dieselben Werte.
Bei der allgemeinen Vorsicht, die der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen entgegengebracht werden muß, sind diesbezüglich sicher weitere Versuche

auch beim Menschen notwendig.
Eine weitere grundsätzliche Überlegung ergibt sich aus der Vielzahl der Aufgaben des RES. Diese können bisher nicht zu jedem beliebigen Zeitpunkt als Einheit erfaßt werden. Eine Aussage über den Aktivitätsgrad bezüglich einer Teilaufgabe z.B. der Phagocytose kann gemacht werden; ob damit aber die Beurteilung des "globalen" Aktivitätszustandes möglich ist, bleibt zu beweisen. Insgesamt erscheint es allerdings fraglich, ob man jemals die Aktivität des RES in allen Teilfunktionen zu einem bestimmten Zeitpunkt als Gesamtaktivität erfassen werden kann.

Bei unseren Versuchen am Menschen verwendeten wir eine bestimmte Dosis unserer zu testenden Kolloide. Ob sich die gemessenen Aktivitätszustände des RES unter einer höheren Dosierung ändern, können wir mit unserer Studie nicht beantworten. Schildt et al. (129) verwendeten in ihren Tierversuchen höhere Dosierungen und fanden erniedrigte Clearanceraten. Weitere Versuche müssen klären, ob eine Übertragung dieser tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen möglich sind.

Zuletzt sollten wir an dieser Stelle auch die allgemeinen grundsätzlichen Überlegungen, die allen solchen Untersuchungen wohl zugrundeliegen müssen, nicht unerwähnt lassen. Hierbei geht es vor allem um die Frage, ob das, war wir in unseren Versuchen messen wirklich auch dem entspricht, was wir bestrebt sind zu messen. Anhand schematisch erstellter Modelle sollten wir immer wieder überprüfen, wo Fehler und Irrwege möglich sind.
Gabrieli und Snell (37) haben für die Clearanceuntersuchungen im Hinblick auf die RES-Funktion ein Modell erstellt, das die Hauptpunkte der Phagocytosefunktion des RES gut zur Darstellung bringt.
Der erste Schritt in diesem Modell betrifft das Einbringen der Testsubstanz in den Organismus. Schon an dieser Stelle werden wichtige Kritikpunkte sichtbar. Die Injektionsge-

schwindigkeit der Testsubstanz ist dabei die zu beachtende Variable. Speziell in Versuchen mit kleinen Tieren kann z.B. eine sehr hohe Applikationsgeschwindigkeit zu Fehlern führen, da die Injektionsgeschwindigkeit die Größenordnung der Kreislaufzeit erreichen kann. Ebenso kann eine zu langsame Injektion zu falschen kinetischen Berechnungen führen.
Daneben spielt die Interaktion der Testsubstanz mit Blutbestandteilen eine nicht unbedeutende Rolle. Es gibt ausreichend experimentelle Beweise, die darauf hindeuten, daß das injizierte Testmaterial vor der Phagocytose durch das RES mit bestimmten Plasmakomponenten in eine Wechselwirkung treten muß (4). Diese Interaktion kann dabei sehr spezifisch sein, wie z.B. bei der Antigen-Antikörper-Reaktion; sie kann aber auch relativ unspezifisch sein, wie bei der Interaktion von Bakterien oder Pilzen mit Antikörpern, Opsoninen und ähnlichem. Norman und Bendit (106) beschrieben eine mögliche Interaktion von Kohlepartikeln und Plasmafibrogen. Kojima (73) sah schon 1958 eine Wechselwirkung von Kohle mit Gammaglobulinen. Ein altbekanntes aber treffendes Beispiel ist die Reaktion von Hämoglobin mit Haptoglobin (39). Weitere Interaktionen, z.B. mit Hormonen, Opsoninen, Emulgatoren und bisher nicht beschriebenen oder bekannten Faktoren des immunologischen Systems sollen hier nur als denkbar erwähnt werden.
Die beschriebenen Wechselwirkungen zwischen eingebrachter Testsubstanz und Plasmafaktoren müssen ablaufen, bevor eine Phagocytose durch das RES stattfinden kann (76). Wenn diese Interaktionen aber vor der Phagocytose ablaufen müssen, so muß die Reaktionsgeschwindigkeit, unabhängig von ihrer Größe, dabei aber von Bedeutung sein. Das Verhältnis der Testsubstanzmenge, die injiziert wurde, zur Menge des vorhandenen Plasmabestandteils, mit welchem die Testsubstanz vor der Phagocytose in Interaktion treten muß, spielt in diesem Zusammenhang eine sehr wichtige Rolle (37). Wird das Testmaterial nur in kleinsten Mengen eingebracht, so kann man die kinetischen Betrachtungen durch die Geschwindigkeit der Interaktion von Testsubstanz mit Plasmafaktor

an sich hinreichend beschreiben. Entsprich die Testsubstanzmenge der Plasmafaktorenmenge oder überschreitet sie diese sogar, müssen bei den kinetischen Berechnungen zusätzlich die Syntheserate des Plasmafaktors und weitere mögliche Prozesse, wie z.B. gleichzeitigen Verlust des Plasmafaktors über die Nieren berücksichtigt werden.
Damit könnte die Phagocytosegeschwindigkeit bzw. Clearancerate der Testsubstanz durch die Bildungsgeschwindigkeit des Plasma-Cofaktors bzw. die Geschwindigkeit weiterer, in diesem Zusammenhang bisher unberücksichtigter Prozesse limitiert und damit falsch verzögert erscheinen.
Es ist also wichtig, daß die gemessene Clearancerate auch tatsächlich dieser entspricht und nicht etwa ein Maß für ganz unberücksichtigte Parameter darstellt.
Der nächste wichtige Schritt in Gabrielis und Snells (37) kinetischen Modell besteht in der Adsorbtion der Testsubstanz (ob verändert oder unverändert) an die entsprechende Oberflächenstelle (Rezeptor) der phagocytierenden Zellen. Im Hinblick darauf spielt natürlich die Durchblutungsrate des RES eine wichtige Rolle. Wiederum ändert die Menge an Testsubstanz jeweils entscheidend die kinetische Betrachtung der Clearancerate. Geht man von einer begrenzten Anzahl der Bindungsstellen für die Testsubstanz an der Zelloberfläche der phagocytierenden Zellen aus, so besteht bei hohen Serumkonzentrationen der Substanz die Gefahr, daß die bestimmte Kinetik mehr die Syntheserate der Bindungsstellen repräsentiert und nicht die Phagocytoserate an sich. Die Bedeutung dieser Hypothesen wurde unter anderem in einer Arbeit über die Hämoglobinclearance beim Menschen von Gabrieli und Wypych (39) sichtbar.

Unberücksichtigt bleibt bisher die Spezifität der substratbindenden Rezeptorstellen an der Zelloberfläche besonders im Hinblick auf competetive Einflüsse zweier Testsubstanzen, wie wir es an anderer Stelle schon für HÄS und Lipofundin angesprochen haben (s. Seite 64).

Allein die Größe der Partikel scheint dabei eine Rolle zu spielen. Als Beispiel soll an dieser Stelle die Arbeit von Schapiro und Mac Intyre (128) genügen. Sie konnten zeigen, daß die Injektion von kleinen kolloidalen Goldpartikeln die nachfolgende Clearance von Goldpartikeln derselben Größe beeinflußt. Dagegen wurde die Clearance von größeren Goldkolloiden, die nachfolgend appliziert wurden, nicht verändert.

Auch die kritische Betrachtung des letzten Schrittes im kinetischen Modell von Gabrieli und Snell (37) soll noch einmal aufzeigen, welche Bedeutung die Beleuchtung der Komplexizität des Phagocytosevorganges im Hinblick auf Clearanceuntersuchungen und deren mögliche Fehlerquellen besitzt.
Als diesen letzten Schritt könnte man sich die Ingestion der besetzten Rezeptorstelle denken. Hampton untersuchte schon 1958 die Aufnahme und Abgabe submikroskopischer Partikel durch Leberzellen (48). Er vermutete, daß die Adsorbtion einer Substanz an die Zelloberfläche der phagocytierenden Zelle von einer sehr schnellen Einschleusung der besetzten Stelle in das Zellinnere gefolgt wird, wobei es zur Bildung lysosomaler Partikel kommt. Die Möglichkeit der Reversibilität dieses Vorganges wird durch eine Arbeit von Gabrieli et al. (38) belegt. Nach der intravenösen Gabe einer Spurenmenge Jod 131 markiertem hitzedenaturierten Humanalbumin bei Menschen kam es zur raschen Clearance aus dem Blut. Bei einigen Patienten wurde nachfolgend eine Rückverteilung des Materials beobachtet. In der Folge kam es zur sekundären Anhäufung in der Milz.

Somit erscheint es denkbar, daß bereits phagocytiertes Material eventuell nach einer geringen Modifikation wieder aus der Zelle ausgeschleust wird und wieder in die freie Zirkulation gelangt. Zusätzliche Information erhielten Gabrieli et al. (38) aus Tierexperimenten, die darauf hindeuteten, daß das rückverteilte Material bevorzugt vom RES

der Milz aufgenommen wurde.

Aus diesen modellhaften Anschauungen sollte nocheinmal die Komplexizität des Gesamtvorganges der Clearance einer Testsubstanz aus dem Serum sowie der Phagocytoseablauf kritisch betrachtet werden. Sicher sind damit nicht alle möglichen Fehlerquellen und Kritikpunkte erfaßt worden. Die möglichen Gefahren einer unkritischen Reflexion bleiben aber bestehen und sollten damit umrissen werden.

Eine Stellungnahme Lindners aus einem Vortrag über das Schicksal von Plasmaexpandern soll die enorme Schwierigkeit der richtigen Einordnung der auch von uns untersuchten Vorgänge aufzeigen. Lindner vertrat dabei die Ansicht, daß es eine Blockade des RES durch Plasmaexpander nicht gebe (83). Er führte weiter aus, daß die Annahme einer RES-Blockade gerade der spezifischen Arbeitsweise dieses Systems widerspreche. Jeder Anreiz zur Stoffaufnahme bewirke zunächst eine Proliferation der retikulären und endothelialen Zellen. Da auf Anforderung eine beliebige Vermehrung und Erweiterung des RES erfolge, sei eine "mechanische Verlegung" dieses Zellsystems bereits aus quantitativen Gründen unmöglich.
Sicher erscheint uns diese Sichtweite heute zu einseitig und zu streng morphologisch. Die rein "mechanische Verlegung" des RES ist wohl nicht gleichbedeutend mit der funktionellen Beschränkung desselben. Deshalb ist das Maß der Phagocytoseaktivität dieses Systems eine dynamische Größe. Ob damit aber ein gesicherter Rückschluß auf den gesamten Funktionszustand des RES gezogen werden kann, erscheint uns zum jetzigen Zeitpunkt eine nicht sicher zu beantwortende Frage. Deshalb ist es wohl unumgänglich, neben dem Parameter der Phagocytoseaktivität weitere Kriterien zu testen, die das RES in seinem Aktivitätsgrad charakterisieren.

7. Zusammenfassung

Anlaß für unsere Untersuchung war die Frage nach dem Einfluß der makromolekularen Plasmaersatzstoffe Hydroxyäthylstärke und Oxypolygelatine auf die Phagocytoseaktivität des RES beim gesunden Menschen.
Dazu infundierten wir je 10 Versuchspersonen 6 %ige HÄS bzw. 5,5 %ige OPG in einer Dosierung von 10 ml/kg Körpergewicht. Die Infusionsdauer betrug jeweils 1 Stunde. Mit Hilfe des Lipofundin-Clearance-Tests nach Lemperle und Reichelt (78) ermittelten wir die Änderung der Eliminationshalbwertszeiten des Testkolloids Lipofundin S 20. Gemessen wurden die Clearanceraten unmittelbar vor und nach der Infusion sowie in einem zeitlichen Abstand von 2 bzw. 5 Stunden nach Infusionsende. Die Lipofundin-Clearance ermittelten wir als Halbwertszeit für Lipofundin S 20 über eine lineare Regression. Die so errechneten Halbwertszeiten wurden dann für die statistischen Vergleiche herangezogen. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Halbwertszeit für das Testkolloid Lipofundin war unmittelbar sowie 2 Stunden nach der Infusion von Hydroxyäthylstärke signifikant gegenüber dem Wert direkt vor der Infusion verringert.

2. Der Vergleich der Clearance-Raten vor und nach der Oxypolygelatine-Infusion erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Lediglich bei der statistisch nicht relevanten graphischen Auswertung fanden wir bei 6 der 10 Versuchspersonen eine Verkürzung der Halbwertszeiten nach der Infusion.

3. Der Vergleich der Halbwertszeiten vor der HÄS-Infusion mit denen vor der OPG-Infusion ergab keinen signifikanten Unterschied. Somit waren die Eliminationskonstanten über den Zeitraum von 1 Woche unverändert geblieben. Eine Tendenz zur Halbwertszeitverkürzung kann zwar vermutet werden, läßt sich aber durch die zu geringe Fallzahl stati-

stisch nicht belegen.

Aus unseren Ergebnissen können folgende Schlüsse gezogen werden:

Ad 1. Da Lipofundin durch Phagocytose der Zellen des RES aus dem Kreislauf eliminiert wird, kann auf eine signifikante Steigerung der Phagocytoseaktivität nach der Infusion von HÄS geschlossen werden.

Ad 2. OPG führt nicht zu einer Verbesserung der Phagocytoseleistung des RES. Eine negative Beeinflussung der phagocytotischen Aktivität des RES kann allerdings ausgeschlossen werden.

Ad 3. Zwischen HÄS und OPG-Infusion lag ein zeitliches Intervall von 1 Woche. Da die Halbwertszeiten vor der HÄS-Infusion statistisch keinen Unterschied zu den Werten vor der OPG-Infusion bilden, ist eine eventuelle Verschlechterung der Phagocytoseaktivität des RES erst 1 Woche nach der Infusion von HÄS sicher nicht eingetreten.

Die Infusion der kolloidalen Plasmaersatzstoffe HÄS und OPG führen beim gesunden Menschen nicht zu einer negativen Beeinflussung der Phagocytoseeigenschaft des RES. HÄS führt sogar zu einer Steigerung dieser RES-Funktion.

8. Literaturverzeichnis

1) ALTURA, B.M. u. S.G. HERSHEY:
Acute intestinal ischemia shock and RES function.
J. Reticuloendothel. Soc. 10, 361-371 (1971)

2) AMMON, R.: The occurrence of dextranase in human tissue.
Enzymologia 25, 245-251 (1963)

3) ASCHOFF, L.: Das retikulo-endotheliale System.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 26, 1-118 (1924)

4) AUSTEN, F.K. and Z.A. COHN: Contribution of serum and cellular factors in host defense reactions.
I. Serum factors in host resistence.
New Eng. J. Med. 268, 933-938; 994-1000; 1056-1064 (1963)

5) BALLINGER, W.F., II., G.F. MURRAY and E.E. MORSE:
Preliminary report on the use of hydroxyethyl starch solution in man.
J. surg. Res. 6, 180-183 (1966)

6) BENACERRAF, B., G. BIOZZI, B.N. HALPERN and C. STIFFEL:
Physiology of phagocytosis of particles by the R.E.S. In: Halpern, B.N.: Physiopathology of the reticuloendothelial system.
Oxford, Blackwell Scientific Publications (1957)

7) BENACERRAF, B., G. BIOZZI, B.N. HALPERN, C. STIFFEL and D. MOUTON: Phagocytosis of heat denaturated human serum albumin labelled with J 131 and its use as a means of investigating liver blood flow.
Brit. J. Exp. Path. 38, 35-48 (1957)

8) BENACERRAF, B., B.N. HALPERN, C. STIFFEL, S. CRUCHAND and G. BIOZZI: Phagocytose d'une fraction du sérum chauffé et iodé, par le S.R.E.
Ann. Inst. Pasteur 89, 601-620 (1955)

9) BENACERRAF, B., G. BIOZZI, A. CUENDET and B.N. HALPERN:
Influence of portal blood flow and partial hepatectomie on the granulopoetic activity of the reticulo-endothelial System.
J. Physiol. 128, 1-8 (1955)

10) BENACERRAF, B., C. STIFFEL, G. BIOZZI and B.N. HALPERN:
Mesure de l'activité granulopexique du système reticulo-endothélial à l'aid du saccharate d'oxyde de fer chez la rat.
C.R. Soc. Biol. 148, 486-490 (1954)

11) BERENBAUM, M.C., E.C. PURVES and J.E. ADDISON:
Intercellular immunological controls and modulation of cyclic AMP levels. Some doubts.
Immunology 30, 815-823 (1976)

12) BIOZZI, G. and C. STIFFEL:
The physiopathology of the reticuloendothelial cells of the Liver and Spleen.
Progr. Liver Dis. 2, 166-191 (1965)

13) BIOZZI, G., B. BENACERRAF, C. STIFFEL und B.N. HALPERN:
Etude quantitative du l' aktivité granulopexique du système reticuloendothélial chez la souris.
C. r. Séanc. Soc. Biol. 148, 431-435 (1954)

14) BIOZZI, G., B. BENACERRAF and B.N. HALPERN:
Quantitative study of the granulopoetic activity of the RES II.
Brit. J. Exp. Path. 34, 441-457 (1953)

15) BOGAN, R.K., G.R. GALE and R.P. WALTON:
Fate of ^{14}C-labeled hydroxyethyl starch in animals.
Toxicol. appl. Pharmacol. 15, 206-211 (1969)

16) BOON, J.C., F. JESCH, J. RING and K. MESSMER:
Intravascular persistence of hydroxyethyl starch in man.
Eur. surg. RES 8, 497-503 (1976)

17) BOUWENS, L. and E. WISSE:
On the origin of the Kupffer cell.
Kupffercell Bull. 3, 23-31 (1980)

18) CAPPELL, D.F.: Intravitam and supravital staining. I. The principles and general results. II. Blood and organs. III. The nature of the normal lining of the pulmonary alveoli and the origin of the alveolar phagocytes in the light of vital and supravital staining.
J. Path. Bact. 32, 595-707 (1939)

19) CARO, R.A., V.A. CISCATO and R. RADICELLA:
Kinetics of the phagocytosis of radiogold colloids by the reticuloendothelial system

in the rat.
Int. J. Appl. Radiation and Isotopes 21, 405-414 (1970)

20) CARR, J.: The RES and the MPS.
In: Reichard, S.M., MR. Escobar, H. Friedman Plenum, New York, p. 3 (1976)

21) CHEVALLIER, P.: Sur un système prétendu réticulo-endothélial Sang. 31, 611-620 (1960)

22) COHN, Z.A. and K.F. AUSTEN: Contribution of serum and cellular factors in host defense reactions. II. Cellular factors in host resistence. New Eng. J. Med. 268, 1056-1064 (1963)

23) COOPER, G.N.: Functional modification of reticulo-endothelial cells by simple triglycerides. J. reticulo-endoth. Soc. 1, 50-67 (1964)

24) COTTIER, H.: Vergleichende histologische Untersuchungen über die Wirkung wiederholter intravenöser Injektionen größerer Mengen von isogenem Blutplasma und Physiogel bei Mäusen. Helvetica Chirurgica Acta 33, 376-382 (1966)

25) COX, J.P. and M.L. KARNOVSKY: The depression of phagocytosis by exogenous cyclic nucleotides, prostaglandines and theophylline. J. Cell Biol. 59, 480-490 (1973)

26) DILUZIO, N.R.: Influence of reticuloendothelial depression on neoplastic challenges. Fed. Proc. 24, 614 (1965)

27) DILUZIO, N.R. and S.J. RIGGI: The development of a lipid emulsion for the measurement of reticuloendothelial function. J. reticuloendoth. Soc. 1, 136-149 (1964)

28) DOBSON, E.L. and H.B. JONES: The behavior of intravenously injected particulate material. Its rate of disappearance from the blood stream as a measure of liver blood flow. Acta. Med. Scand. 144, (Suppl. 273), 1-71 (1952)

29) DOENICKE, A. and W. KROPP: Anaesthesia and the reticuloendothelial System: Comparison of halothane-nitrous oxide and neuroleptanalgesia. Brit. J. Anaesth. 48/2, 1191-1195 (1976)

30) DONOVAN, A.J.: The effect of surgery on reticuloendothelial function. Arch. Surg. 94, 247-250 (1967)

31) EISOLD, H.: Zelluläre Speicherung von Carboxymethylcellulose. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Phagocyten im Nebennierenmark des Goldhamsters.
Inaug.-Diss. 1-46 Tübingen (1969)

32) EGER, W.: Allgemeinreaktionen des Organismus und Organveränderungen durch die Plasmaexpander Periston, Macrodex, Haemaccel, Physiogel und Plasmagel. In: Horatz, K. und R. Frey: Schock und Plasmaexpander.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1964), S. 117-132

33) FARROW, S.P., M. HALL and C.R. RICKETTS: Changes in the molecular composition of circulation hydroxyethyl starch.
Br. J. Pharmacol. 38, 725-730 (1970)

34) FRANK, E., J. FINE and L. PILLEMER: Serum properidin levels in hemorrhagic shock.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 89, 223-225 (1955)

35) FRAWLEY, J.P., C.P. ARTZ and J.M. HOWARD: Plasma retention and urinary excretion of Dextran and modified fluid Gelatine in combat casualties.
Surgery 37, 384-391 (1955)

36) FRESEN, O.: Das retotheliale System in seiner Bedeutung für Orthologie und Pathologie.
Dt. med. Wschr. 85, 2009-2016 (1960)

37) GABRIELI, E.R. and F.M. SNELL: Reflection of reticuloendothelial function in studies of blood clearance kinetics.
RES-Journal of the Reticuloendothelial Soc. 2, 141-157 (1965)

38) GABRIELI, E.R.,S.J. YEOSTROS, Y. DOGANER and F.M. SNELL: Reticuloendothelial System phagocytic and catabolic activity.
Arch. Path. 80, 24-29 (1965)

39) GABRIELI, E.R. and J.I. WYPYCH: Fate of circulating hämoglobin in man.
N.Y. State J. of Med. 62, 812-815 (1962)

40) GEDIGK, P.: Allgemeine Entzündungslehre
In: Eder, M. und P. Gedigk: Lehrburch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. Springer-Verlag Berlin. Heidelberg. New York 30. Auflage S. 107-142 (1977)

41) GRIEM, W., G. CZOK und K. LANG:
Histologische und physiologische Untersuchungen an Ratten nach Verabreichung des Plasmaexpanders Gelifundol.
Der Anaesthesist Band 13, Heft 10, 321-324 (1964)

42) GRIEM, W., G. CZOK und K. LANG:
Histologische und physiologische Untersuchungen an Ratten nach Haemaccel- und Rattenserum-Injektionen.
Der Anaesthesist 13, Heft 10, 324-330 (1964)

43) GRIEM, W., G. CZOK und K. LANG:
Histologische und physiologische Untersuchungen an Ratten nach Verabreichung des Plasmaexpanders Plasmagel.
Der Anaesthesist 13, Heft 10, 330-333 (1964)

44) GROSS, R.: Erkrankungen der weißen Blutzellen (Leucocytopoese) und der blutbildenden Organe.
In: Gross, R. und P. Schölmerich: Lehrbuch der Inneren Medizin. F.K. Schattauerverlag Stuttgart New York 5. Auflage, 145-178 (1977)

45) GRUBER, U.F.: Blutersatz
Springer-Verlag, Berlin (1968)

46) HALPERN, B.N., G. BIOZZI, G. PÉQUIGNOT, C. STIFFEL, B. DELALOYE and D. MOUTON:
La cinétique de l'épuration sanguine de suspensions colloidales comme mesure de la circulation hépatique.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 3, 549-557 (1958)

47) HALPERN, B.N., B. BENACERRAF and G. BIOZZI:
Quantitative study of the granulopoetic activity of reticuloendothelial system I:
Brit. J. Exp. Path. 34, 426-440 (1953)

48) HAMPTON, J.C.: An electron microskope study of the hepatic uptake and excretion of submikroskopic particles injected into the blood stream and into bile duct.
Acta Anat. 32, 252-291 (1958)

49) HARRIS, K.L. and J.M. FELTS: Kinetics of chylomicron triglyceride removal from plasma in rats: a comparison of the anaesthetised states.
J. Lipid Research 11, 75-81 (1970)

50) HÄSSIG, A. and K. STAMPFLI:
Plasma Substitutes past and present
In: Lundsgaard-Hansen, P. and A. Hässig:
Modified gelatins as plasma substitutes.
Proceedings of a Symposium held in Bern,
October 19th-21st,1967
Basel, Karger (1969); oder Bibl. haematol.
33, 1-8 (1969)

51) HEIDLAND, A., K. KLÜTSCH, K.W. SCHNEIDER and A. GATHOF:
Proc. 10th Europ. Soc. Haemat., Strassbourg
1965, Part. II, 1530 (Karger 1967)

52) HELLER, J.H.: Cortisone und Phagocytose
Endocrinology 56, 80-85 (1955)

53) HEMPEL, V., K.F. BAUER, G. LENZ und B. MILDNER:
Der Einfluß der Periduralanaesthesie und
der Halothannarkose auf die Lipofundin-
Clearance als Maß der RES-Funktion.
Anaesthesiologie und Intensive Care Medicine
140 Zentraleuropäischer Anaesthesiekongreß
Band 2,Springer-Verlag Berlin Heidelberg
New York 1981, 52-55. ED.B. Haid, G. Mitters-
dirffthaler.

54) HENNEY, C.S., H.R. BOURNE and L.M. LICHTENSTEIN:
The role of cyclic 3', 5' adenosine mono-
phosphate in the specific cytolytic activity
of lymphocytes.
J. Immunol. 108, 1526-1534 (1972)

55) HIGGINS, A.R., H.A. HARPER, J.R. KIMMEL, T.W. BURNS,
R.E. JONES, T.W.D. SMITH and CH.L. KLEIN:
A study of oxypolygelatine in human subjects
J. Appl. Physiol. 4, 776-784 (1952)

56) HÖLSCHER, B.: Langzeitverträglichkeit hochdosierter In-
fusionen von Hydroxyäthylstärke und Dextran
60 bei normovolämischen Kaninchen.
Infusionstherapie 2, 215-220 (1975)

57) HOFFMANN, W.S. and D.D. KOZOLL: The fate of intravenous-
ly injected gelatine in human subjects.
The Journal of Clinical Invest. 25, 575-585
(1946)

58) IIO, M. and H.N. WAGNER Jr.: Studies of the reticuloendo-
thelial system (RES). I. Measurement of
phagocytic capacity of the RES in man and
dog.
J. Clin. Invest. 42, 417-426 (1963)

59) JENKIN, C. and D.L. PALMER:
Changes in the titer of serum opsonins and phagocytic properties of mouse peritoneal macrophages following injection of endotoxin.
J. Exp. Med. 112, 419-429 (1960)

60) JESCH, F., G. HÜBNER, V. ZUMTOBEL, M. ZIMMERMANN und K. MESSMER: Hydroxyäthylstärke (HÄS 450/0,7) in Plasma und Leber. Konzentrationsverlauf und histologische Veränderungen beim Menschen.
Infusionstherapie 6, 112-117 (1979)

61) JESCH, F., W.P. KLÖVEKORN, L. SUNDER-PLASSMANN, J. SEIFERT und K. MESSMER:
Hydroxyäthylstärke als Plasmaersatzmittel: Untersuchungen mit isovolämischer Hämodilution.
Anaesthesist 24, 202-209 (1975)

62) JUHLIN, L.: Effect of starvation on the reticuloendothelial system as evaluated by means of a new fluorescent particle technique.
In: Heller, J.H.: Reticuloendothelial structure and function. Ronald Press, New York S. 333-339 (1960)

63) KARNOVSKY, M.L.: Metabolic basis of phagocytic activity.
Physiol. Rev. 42, 143-168 (1962)

64) KELLY, L.S., B.A. BROWN and E.L. DOBSON:
Cell division and phagocytic activity in liver reticuloendothelial cells.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 110, 555-559 (1962)

65) KIEF, H.: Morphological findings following single or multiple administration of gelatine plasma substitutes.
Bibl. haemat. 33, 367-379 (1969 Karger, Basel, New York)

66) KIYONO, K.: Studies on the vital staining (Jap.)
2. edition, Nankedo, Tokyo (1920)

67) KLÜTSCH, K. and A. HEIDLAND: The influence of various volume expanders on renal function during hypo- and normovolemia.
Bibl. Haematol. 33, 380-397 (1969)

68) KÖHLER, H., A. ZSCHIEDRICH, A. LINFANTE, F. APPEL, H. PITZ und R. CLASEN: Die Elimination von Hydroxyäthylstärke 200/0,5, Dextran 40 und Oxypolygelatine.
Klin. Wochenschr. 60, 293-301 (1982)

69) KÖHLER, H., W. KIRCH, P. FUCHS, K. STALDER and A. DISTLER: Elimination of hexamethylene diisocyanate cross-linked polypeptides in patients with normal or impaired renal function. Eur. J. Clin. Pharmacol. 14, 405-412 (1978)

70) KÖHLER, H., W. KIRCH und H.-J. HORSTMANN: Die Bildung hochmolekularer Komplexe aus Serumamylase und kolloidalen Plasmaersatzmitteln. Anaesthesist 26, 623-627 (1977)

71) KÖHLER, H., W. KIRCH, T.R. WEIHRAUCH, W. PRELLWITZ and H.-J. HORSTMANN: Macroamylasaemia after treatment with hydroxyethyl starch. Eur. J. Clin. Invest. 7, 205-211 (1977)

72) KÖHLER, H., W. KIRCH, B. ROLOFF, T.R. WEIHRAUCH, W. PRELLWITZ und D. HÖFFLER: Beeinflussung der Serumamylase durch kolloidale Volumenersatzmittel. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82/I, 968-970 (1976)

73) KOJIMA, M.: Defense reaktion of the reticuloendothelial System. RES. Bull. 4, 12-15 (1958)

74) KOSTRAZEWSKA, E.: Blood substitutes. Annales of the Royal College of Surgeons of England 58, 115-125 (1976)

75) LANDAU, M. und J.W. McNEE: Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Beitr. path. Anat. 58, 667-693 (1914)

76) LAURELL, C.B. and M. NYMAN: Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. Blood 12, 493-506 (1957)

77) LEE, W.H., J.R., N. COOPER, M.G. WEIDNER, J.R. and E.S. MURNER: Clinical evaluation of new plasma expander, hydroxyethyl starch. J. Trauma 8, 381-393 (1968)

78) LEMPERLE, G. und M. REICHELT: Der Lipofundin^{R}-Clearance-Test. Ein Maß für die Phagocytoseaktivität des reticuloendothelialen Systems. Med. Klin. 68, 48-53 (1973) Nr. 2

79) LEMPERLE, G., S. DENK, M. REICHELT: The evaluation of phagocytic activity in man by means of a lipid clearance test. In: DiLuzio, N.R. and K. Flemming: The

Reticuloendothelial System and Immune Phenomena.
Plenum Press, New York, London (1971)

80) LENZ, G.: Der Lipofundin-Clearance-Test als diagnostisches Kriterium der Immunkompetenz.
Symposium Tübingen 10. Nov. 1979
In: Fette in der parenteralen Ernährung von V. Hempel u. G. Clauberg - Melsungen:
Bibliomed. Med. Verlagsgesellschaft, 1981

81) LINDBLAD, G. und J. FALK: Konzentrationsverlauf von Hydroxyäthylstärke und Dextran in Serum und Lebergewebe von Kaninchen und die histopathologischen Folgen der Speicherung von Hydroxyäthylstärke.
Infusionstherapie 3, 301-303 (1976)

82) LINDBLAD, G.: The toxicity of hydroxyethyl starch: investigation in mice, rabbits and dogs.
Proc. Europ. Soc. Study Drug. Tox. 11, 128-144 (1970)

83) LINDNER, J.: Morphologische Untersuchungen über das Schicksal von Plasmaexpandern.
In: Horatz, K. und R. Frey: Schock und Plasmaexpander.
Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg
S. 23-63 (1964)

84) LOOSE, L.D. and N.R. DILUZIO:
Effect of prostaglandin E_1 on cellular and humoral immune response.
J. Reticuloendothel. Soc. 13, 70-77 (1973)

85) LÖFSTRÖM, B. and B. SCHILDT:
Reticuloendothelial function under general anaesthesia.
Acta. anaesth. scand. 18, 34-40 (1974)

86) LUTZ, H. and O. HALLWACHS:
Changes in renal function after shock and volume replacement with various plasma substitutes.
Bibl. Haemat. 33, 398-403 (1969)

87) MAGAREY, C.J. and M. BAUM:
Reticuloendothelial activity in humans with cancer.
Brit. J. Surg. 57, 748-752 (1970)

88) METCALF, W., A. PAPADOPOULOS, R. TUFARO and A. BARTH: A clinical physiologic study of hydroxyethyl starch.
Surgery Gynec. Obstet. 131, 255-267 (1970)

89) MISHLER, J.M.: Pharmakokinetik mittelmolekularer Hydroxyäthylstärke (HÄS 200/0,5).
Sonderdruck aus Band 7 Infusionstherapie und klin. Ernährung No. 2, 1-7 (1980)

90) MISHLER, J.M., E.S. PARRY, B.A. SUTHERLAND and J.R. BUSHROD: A clinical study of low-molecular-weight hydroxyethyl starch, a new plasma expander.
Br. J. clin. Pharmacol. 7, 619-622 (1979)

91) MISHLER, J.M., C.R. RICKETTS, E.J. PARKHOUSE, H. BORBERG and R. GROSS: The catabolism of low-molecular-weight hydroxyethylated amylopectin in man. I. Changes in the circulating molecular composition.
J. Lab. clin. Med. 94, 841-847 (1979)

92) MISHLER, J.M., C.R. RICKETTS and E.J. PARKHOUSE: Changes in the molecular composition of circulating hydroxyethyl starch following consecutive daily infusions in man.
Br. J. clin. Pharmacol. 7, 505-509 (1979)

93) MISHLER, J.M.: The hydroxyethylated amylopectins. Model substances comprising a two-variable system for the design of specific-acting volemic colloids.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol 18 (2), 67-72 (1980)

94) MISHLER, J.M. und M. BEEZ: Die mathematische Beschreibung der intravasalen Ausscheidung von HÄS nach wiederholten Infusionen beim Menschen.
Infusionstherapie und klin. Ernährung 6/2, 119-122 (1979)

95) MISHLER, J.M., E.S. PARRY and A. PETRIE: Plasma clearance and renal excretion of erythrocyte cryoprotectant hydroxyethylated amylopectin.
Br. J. Haemat. 40, 231-237 (1978)

96) MISHLER, J.M., H. BORBERG, P.M. EMERSON and R. GROSS: Hydroxyethyl starch. An agent for hypovolaemic shock treatment. II. Urinary excretion in normal volunteers following three consecutive daily infusions.
Br. J. clin. Pharmacol. 4, 591-595 (1977)

97) MISHLER, J.M., H. BORBERG, P.M. EMERSON and R. GROSS:
Hydroxyethyl starch: an agent for hypovolemic shock treatment. I. Serum concentrations in normal volunteers following three consecutive daily infusions.
J. surg. Res. 23, 239-245 (1977)

98) MUCHMORE, E.*, K. BONHARD**, N. KOTHE**:
Distribution and clearance from the body of an oxypolygelatin plasma substitude (Gelifundol S (R)), determined by radioactive tracer study in Chimpanzees.
From the Labatory for Experimental Medicine and Surgery in Primates (LEMSIP), New York University Center*. Tuxedo, New York (USA) and the Scientific Department of Biotest Pharma GmbH.**, Frankfurt/Main (Germany)
S. 2-6.

99) MURRAY, J.M.: The mecanism of blockade of the reticuloendothelial system.
J. exp. Med. 117, 139-147 (1963)

100) NICOL, T., D.L. BILBEY, L.M. CHARLES, J.L. CORDINGLEY and B. VERNON-ROBERTS:
Oestrogen: The natural stimulant of body defence.
J. Endocr. 30, 277-291 (1964)

101) NICOL, T. and C.C. WARE: Minimum dose of diethylstilboestrol required to stimulate the phagocytic activity of the reticuloendothelial system.
Nature, Lond. 185, 42-43 (1960)

102) NICOL, T., G. BROWNTEE, C. DRUCE and C.C. WARE:
Effect of three compounds related to diethyl-stilboestrol on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system.
Nature, Lond. 187, 1032-1033 (1960)

103) NICOL, T. and J.D.L. BILBEY:
Reversal by diethyl-stilboestrol of the depressant effect of cortison on the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system.
Nature, Lond. 179, 1137-1138 (1957)

104) NICOL, T.: The female reproductive system of the guinea pig; intravitam staining; fat production; influence of hormons.
Trans. R. Soc. Edinb. 58, 449-486 (1935)

105) NORMANN, S.J.: Reticuloendothelial system function. VI. Experimental alterations influencing the correlation between portal blood flow and colloid clearance.
RES-J. Reticuloendothelial Soc. 13, 47-60 (1973)

106) NORMANN, S.J. and C.P. BENDITT:
A serum factor or factors active in reticuloendothelial phagocytosis.
RES-J. Reticuloendothelial Soc. 1/4, 346 (1964)

107) OLD, L.J., A.C. DONALD, B. BENACERRAF and M. GOLDSMITH: The reticuloendothelial system and the neoplastic process.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 88, 264-280 (1960)

108) PALMERIO, C. and J. FINE: The nature of resistence to shock.
Arch. Surg. 98, 679-684 (1969)

109) PAULINI, K. und W. SONNTAG: Veränderungen des RHS der Ratte nach parenteraler Gabe von Dextran ($\bar{M}w$ 40 000) und Hydroxyäthylstärke ($\bar{M}w$ 40 000). Chemische, Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen.
Infusionstherapie 3, 294-299 (1976)

110) PELLETIER, M., M. ADOLPHE, J. FONTAGUE, J. TIMSIT and P. LEHAT: Influence des prostaglandins E_1 et A_2 sur la proliferation et la function phagocytaire du macrophage peritoneal de souris en culture.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 280, 1317-1320 (1975)

111) PILLEMER, L. and O.A. ROSS: Alterations in serum properidin levels following injection of Zymosan.
Science 121, 732-733 (1965)

112) PRÉVOT, A.R.: Les corynebactéries anaérobies.
Ergebn. Mikrobiol. Immunitätsforsch. exp. Ther. 33, 6-48 (1960)

113) RAZIN, E., S. BAUMINGER and A. GLOBERSON: Effect of Prostaglandins on phagocytosis of sheep erythrocytes by mouse peritoneal makrophages.
J. Reticuloendothel. Soc. 21, No. 4, 237-242 (1978)

114) RICHTER, W.: Micromethod for immunochemical quantitation of Dextran and studies on role of antigen size in single radial immundiffusion.

Int. Arch. Allergy. 43, 700-715 (1972)

115) RICHTERICH, R.: Klinische Chemie.
Karger, Basel 3. Aufl. 261-262, 444-446
(1971)

116) RING, J. und K. MESSMER: Infusionstherapie mit kolloidalen Volumenersatzmitteln.
Anaesthesist 26, 279-287 (1977)

117) RITTENBURY, M.S. and L.D. HANBACK:
Phagocytic depression in thermal injuries.
J. Trauma 7, 523-540 (1967)

118) RITTMEYER, P.: Klinische Erfahrungen mit 15 000 Infusionen Hydroxyäthylstärke.
Sonderdruck aus "Wissenschaftliche Informationen" Fresenius-Stiftung Beiheft 2
67-70 (1978)

119) RÖSSLE, R.: Das Retothelsarkom der Lymphdrüsen.
Beitr. path. Anat. 103, 385-415 (1939)

120) ROULET, F.: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer lymphoider Organe.
Virchows Arch. path. Anat. Physiol. 286,
702-732 (1932)

121) ROWLEY, D.: Stimulation of natural immunity to escherichia coli infections.
Observations on mice.
Lancet I, 232-233 (1955)

122) SABA, T.M. and N.R. DILUZIO:
Surgical stress and reticuloendothelial function.
Surgery 65, 802-807 (1969)

123) SABA, T.M. and N.R. DILUZIO:
Reticuloendothelial blokade and recovery as a function of opsonic activity.
Amer. J. Physiol. 216, 197-205 (1969)

124) SALKEY, N.K., N.R. DILUZIO, AG. LEVIN and H.S. GOLDSMITH: Phagocytic activity of the reticuloendothelial system in neoplastic disease.
J. Lab. Clin. Med. 70, 393-403 (1967)

125) SALKEY, N.K., N.R. DILUZIO: Activity of the reticuloendothelial system in neoplastic disease.
J. Lab. Clin. Med. 66, 1017 (1965)

126) SALKEY, N.K., N.R. DILUZIO, D.B. P'POOL and A.J. SUTHERLAND: Evaluation of reticuloendothelial function in man.
J. Amer. med. Ass. 187, No. 10, 744-748 und 168-172 (1964)

127) SAXL, P., F. DONATH: Klinische experimentelle und pharmakologische Studien über die Abfangfunktion des reticuloendothelialen Systems.
Wien. Arch. inn. Med. 13, 7-34 (1926)

128) SCHAPIRO, R.L. and W.J. MACINTYRE:
The competetive effect of varying particle sizes on the clearance of colloidal material by the reticuloendothelial system.
J. Nuclear Med. 4, 217 (1963)

129) SCHILDT, B., R. BOUVENG and M. SOLLENBERG:
Plasma substitute induced impairment of the reticuloendothelial system function.
Acta Chir. Scand. 141, 7-13 (1975)

130) SCHILDT, B.E. and M.-B. GRUNDFELT:
RES phagocytosis following quantified combined injuries.
Strahlentherapie 144, 50-59 (1972)

131) SCHILDT, B.E.: The role of the RES in shock states.
Ann. Chir. Gynaecol. Fenn. 60, 165-174 (1971)

132) SCHILDT, B.: Function of the RES after thermal and mechanical burns in mice.
Acta. Chir. Scand. 136, 359-364 (1970)

133) SHEAGREN, J.N., J.B. BLOCK and S.M. WOLFF:
Reticuloendothelial system phagocytic function in patients with Hodgkin's disease.
J. Clin. Invest. 16, 855-862 (1967)

134) SHEPPARD, C.W., G. JORDAN and P.F. HAHN:
Disappearance of isotopically labeled gold colloids from the circulation of dog.
Am. J. Physiol. 164, 345-350 (1951)

135) SMALLEY, R.E., M.W. BINGER, J.L. BOLLMAN and M.H. POWER: Effect of intravenously administered solution of acacia on animals.
Arch. intern. Med. 76, 39-46 (1945)

136) SMITH, J.W., AL. STEINER and C.W. PARKER:
Human lymphocyte metabolism. Effects of cyclic and noncyclic nucleotides on

stimulation by phytohemagglutinin.
J. Clin. Invest. 50, 442-448 (1971)

137) SODIPO, J.O. and E.O. AKIMRIMISI:
Metabolic fate of oxypolygelatine in Nigerians (a plasma volume expander)
College of Medicine, University of Lagos, P.M.B. 12003 Lagos, NIGERIA (aus d. wissenschaftl. Abt. Biotest-Serum-Institut GmbH. Frankfurt/M.) pp. 1-9

138) SOLANKE, T.F.: Clinical trial of 6 percent hydroxyethyl starch (a new plasma expander)
Br. med. J. iii; 783-785 (1968)

139) STEGEMANN, H., K. STALDER: Determination of hydroxyproline.
Clin. Chim. Acta. 18, 267-273 (1967)

140) STEGEMANN, H.: Mikrobestimmung von Hydroxyprolin mit Chloramin-T und p-Dimethylaminobenzaldehyd.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 311, 41-45 (1958)

141) STIFFEL, C.: Etude de la fonction phagocytaire des cellules du système réticulo-endothélial au contract du sang.
D. Sc. Thesis, University of Paris, Poitiers S.F.I.L. et Imp. Marc. Texier Réunies.

142) STUART, A.E.: The reticulo-endothelial System.
E. and S. Livingstone, Edinbourgh and London (1970)

143) STUART, A.E., G. BIOZZI, C. STIFFEL, B.N. HALPERN and D. MOUTON: The stimulation and depression of reticulo-endothelial phagocytic function by simple lipids.
Br. J. Exp. Path. 41, 599-604 (1960)

144) TERASHIMA, T.: Nutritional significance of the parenteral administration of polysaccharides.
Jap. J. Gastroenterology 9, 273-285

145) THALER, H.: Leberkrankheiten - Histologie, Pathophysiologie, Klinik.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1982)

146) THOMPSON, W.L.: Leserzuschrift zur Arbeit von Jesch, F. et al. betreffend der Arbeit: Hydroxyäthylstärke (HÄS 450/0,7) in Plasma und Leber-Konzentrationsverlauf und histologische Veränderungen beim Menschen.
Infusionstherapie 6, 112-117 (1979)

147) THOMPSON, W.L., T. FUKUSHIMA, R.B. RUTHERFORD und R.P. WALTON: Intravasale Persistenz, Gewebsspeicherung und Ausscheidung von Hydroxyäthylstärke (HÄS). Sonderdruck aus: Infusionstherapie Bd. 6, No. 3, 1-7 (1979)

148) THOMPSON, W.L.: Pharmakologie von Hydroxyäthylstärke (HÄS) Sonderdruck aus "Wissenschaftliche Informationen" Fresenius-Stiftung Beiheft 2, 9-35 (1978)

149) THOMPSON, W.L., D.D. BLOXHAM and M.S. RUDNICK: New shortpersistence hydroxyethyl starch (HES-S): Kinetics and efficacy in dogs and patients. Intens. Care Med. 3, 206 (1977)

150) THOMPSON, W.L., J.J. BRITON and R.P. WALTON: Persistence of starch derivatives and dextran when infused after hemorrhage. J. Pharmacol. expt. Ther. 136, 125-132 (1962)

151) WADDELL, W.R., R.P. GEYER, E. CLARKE and F.J. STARE: Function of reticuloendothelial system in removal of emulsified fat from blood. Amer. J. Physiol. 177, 91-94 (1954)

152) WEISSMAN, G., R.B. ZURIER and S. HOFFSTEIN: Leukocytic proteases and the immunologic release of lysosomal enzymes. Am. J. Pathol. 68, 539-564 (1972)

153) WEISSMAN, G., P. DUKOR and G. SESSA: Studies on lysosomes: Mechanisms of enzyme release from endocytic cells and a model for latency in vitro. In: Forscher, B.K. and J.C. Honck: Immunopathologie of inflamation. Excerpte Medica Foundation Publishers, Amsterdam p. 107 (1971)

154) WESTPHAL, O.: Hochgereinigte Reizstoffe und Prinzipien ihrer Wirkungsanalyse. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62, 192-197 (1956)

155) WIEDERSHEIM, M.: An investigation of oxyethyl starch as a new plasma volume expander in animals. Oxyethyl corn starch IV in cats and rabbits. Archs. Int. Pharma Codyn. Thêr. 111, 353-361 (1957)

156) YOSHIDA, M., T. YAMASHITA, J. MATSUO and T. KISHIKAWA, SHIGA-KEN (Japan):
Enzymic degradation of hydroxyethyl starch.
Die Stärke 25, 373-376 (1973)

157) ZIESE, W.: Beitrag zur Spezifität der Amylasen II. Über das Nichtauftreten von Reduktionsvermögen beim enzymatischen Abbau von aus Nativstärke gewonnener Oxyäthylstärke.
Hoppe-Seyler's Z. phys. Chemie 235, 235-245 (1935)

158) ZILVERSMIT, D.B., Ph.D., G.A. BOYD, M.S. and M.D. BRUCER: The effect of particle size on blood clearance and tissue distribution of radioactive gold colloids.
J. Lab. and Clin. Med. 40, 255-260 (1952)

159) ZILVERSMITH, D.B., G.A. BOYD and M. BRUCER:
The preparation and particle size measurement of monodisperse radioactive gold colloids.
J. Lab. and Clin. Med. 40, 261-266 (1952)

160) ZWEIFACH, B.W. and B. BENACERRAF:
Effect of hemorrhagic shock on phagocytic function of kupffer cells.
Cir. Res. 6, 83-87 (1958

9. Anhang

Die angegebenen Halbwertszeiten für das kolloidale Lipofundin wurden aus den gemessenen Extinktionswerten durch Regressionsanalyse berechnet. Dabei wurden die in Tab. 1 und 2 aufgeführten Werte ermittelt.

Tabelle 1 Halbwertszeiten HWZ in Minuten vor und nach HÄS-Infusion

Probanten-Nr.	HWZ vor	direkt nach	2h nach	5h nach
1	3,72	2,97	2,73	2,85
2	5,77	4,83	4,17	4,25
3	3,47	2,53	2,82	3,38
4	5,42	4,33	3,05	2,85
5	2,97	3,42	3,47	
6	5,42	4,10	4,02	
7	5,58	3,88	3,88	
8	5,33	4,20	5,28	
9	5,77	3,55	3,43	
10	5,37	3,70	3,63	

Tabelle 2 Halbwertszeiten HWZ in Minuten vor und nach OPG-Infusion

Probanten-Nr.	HWZ vor	direkt nach	2h nach	5h nach
1	4,00	5,47	3,55	3,93
2	4,65	3,87	3,78	
3	3,52	3,10	3,10	
4	3,28	3,77	3,47	
5	5,45	4,50	3,20	
6	6,13	3,62	4,58	
7	4,15	3,50	3,70	
8	3,23	3,70	4,12	
9	3,58	4,43	3,30	
10	5,92	4,35	4,42	

Der Plasmakonzentrationsverlauf von Lipofundin läßt sich dabei durch folgende Gleichung beschreiben:
$C = C_o \times 10^{-kt}$ (a)
(C_o = Anfangskonzentration im Blut; C = gemessene Konzentration zum Zeitpunkt t) Ein dimensionsloser Phagocytoseindex k läßt sich durch Umformen der Gleichung (a) berechnen als $K = lg\ 2 : {}^{t}/_{2}$.

Abkürzungen

HÄS	=	Hydroxyäthylstärke
HWZ	=	Halbwertszeit
MW	=	Molekulargewicht
OPG	=	Oxypolygelatine
RES	=	Retikuloendotheliales System

Herrn Prof. Dr. V. Hempel möchte ich für die Überlassung des Themas, seine stets geduldige Mitarbeit und seine hilfreichen Ratschläge recht herzlich danken.

Lebenslauf

Am 14. Dezember 1951 wurde ich, Hartmut Werle, als Sohn der Helene Werle, geb. Klumpp und des Gerhard Werle in Herrenberg geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Grundschule in Herrenberg, von welcher ich 1963 an das Schickhardt-Gymnasium überwechselte. 1971 beendete ich meine schulische Ausbildung mit dem Abitur und nahm noch im selben Jahr das Studium der Biologie an der Universität Tübingen auf.

Nach dem 1. Semester unterbrach ich mein Studium, um vom 1.4.1972 bis zum 30.6.1973 meinen Wehrdienst zu leisten.

Im Wintersemester 73/74 setzte ich mein Biologiestudium in Tübingen fort und legte im Frühjahr 1975 die Prüfung für das Vordiplom ab.

Im Sommersemester 1976 wechselte ich an die Universität Gießen, wo ich das Studium der Medizin aufnahm.

Nach erneutem Wechsel an die Universität Heidelberg legte ich dort 1977 meine ärztliche Vorprüfung ab und kehrte zu Beginn meiner klinischen Ausbildung nach Tübingen zurück. Dort bestand ich im Sommersemester 1978 den ersten Abschnitt und im Sommersemester 1980 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Im Anschluß an das Internatsjahr in Tübingen beendete ich mein Studium am 28. Oktober 1981 mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung.

Im November 1981 begann ich meine klinische Weiterbildung bei Professor Dr. med. K. Schmidt im Kreiskrankenhaus Leonberg. Ab Januar 1984 setzte ich meine Ausbildung bei Herrn Dr. med. M. Krebs im Kreiskrankenhaus Herrenberg fort, wo ich derzeit noch tätig bin.

Druck Köhler Tübingen